UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

oooo

1968

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE n° 43

(Diplôme d'Etat)

par

Robert HAMON

Externe des Hôpitaux de Limoges

né le 24 août 1933 à Limeray (I. et L.)

—

A PROPOS D'UN CAS ORIGINAL DE MALADIE TROPHOBLASTIQUE.

—

Examinateurs de la thèse :

Président : Mr. MAHON, Professeur.

MM. DUBECQ, Professeur
SOUMIREU-MOURAT, Agrégé } Juges
BIRBIS, Agrégé

Présentée et soutenue le : 25 MARS 1968

UNIVERSITE DE BORDEAUX

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

oooo

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE n° 43

(Diplôme d'Etat)

par

Robert HAMON

Externe des Hôpitaux de Limoges

né le 24 août 1933 à Limeray (I. et L.)

—

A PROPOS D'UN CAS ORIGINAL DE MALADIE TROPHOBLASTIQUE.

—

Examinateurs de la thèse :

Président : Mr. MAHON, Professeur.

MM. DUBECQ, Professeur
SOUMIREU-MOURAT, Agrégé
BIRBIS, Agrégé
} Juges

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Père. A ma Mère.

A ma Femme.

A mes Enfants

A mes Beaux-Parents

A ma Famille.

A Monsieur le Docteur J. BRETON.

Professeur Agrégé de Biochimie.

Une dette de reconnaissance nous attache à vous pour l'accueil plein de bienveillante sollicitude que vous nous avez toujours réservé.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur R. DESPROGES-GOTTERON.

Professeur Agrégé de Médecine.

Nous vous exprimons toute notre gratitude pour le brillant enseignement que vous nous avez prodigué et toute notre reconnaissance pour la réconfortante sympathie que vous nous avez toujours manifestée.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur J. DUNOYER

Professeur Agrégé d'Orthopédie.

Nous ne saurions vous exprimer combien nous avons été sensible à votre attention toujours bienveillante et aux marques de votre confiance.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre profond attachement.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Docteur A.J. BRET.

Professeur au Collège de Médecine

Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux de Paris.

Nous n'avons pas craint de profiter largement de votre Science, de vos idées, de votre expérience pour effectuer ce travail que vos conseils et votre aide nous ont permis de mener à bien.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre respectueuse admiration et de notre grande reconnaissance.

A Monsieur le Docteur M. MERLIER.

Chirurgien-Assistant des Hôpitaux de Paris.

Nous vous exprimons nos vifs remerciements pour l'aide active et les précieux conseils que vous nous avez prodigués avec tant de gentillesse au cours de ce travail, et vous assurons de notre respectueuse et sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur BLATRIX

Chef de Service à l'Hôpital Intercommunal de Créteil

A Monsieur le Docteur ISRAEL

Assistant à l'Hôpital Intercommunal de Créteil.

Nous sommes heureux de vous remercier de l'amicale bienveillance que vous nous avez toujours manifestée et de votre précieux concours à notre formation.

A nos Maîtres du C.H.R. de Limoges.

A nos Maîtres au C.H.I. de Créteil.

A nos Juges :

Monsieur le Professeur J.P. DUBECQ.

Gynécologue accoucheur des Hôpitaux.

Monsieur le Docteur SOUMIREU-MOURAT.

Maître de Conférences Agrégé d'Obstétrique.

Gynécologue accoucheur des Hôpitaux.

Monsieur le Docteur BIRBIS.

Agrégé de Chirurgie Générale.

Chirurgien assistant des Hôpitaux.

Chevalier des Palmes Académiques.

Nous les remercions particulièrement de l'honneur qu'ils nous font en acceptant de faire partie de notre Jury.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur R. MAHON.

Professeur de Clinique Obstétricale.

Gynécologue accoucheur des Hôpitaux, Chef de Service.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Officier des Palmes Académiques.

Chevalier du Mérite Social.

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien agréer nos sentiments de gratitude et recevoir l'hommage de notre profond respect.

INTRODUCTION

La première fonction du tissu trophoblastique est de permettre l'implantation de l'oeuf dans la muqueuse utérine pour assurer le développement de l'embryon. De ce fait, le trophoblaste est naturellement invasif, il possède un pouvoir angioclasique marqué et ce caractère est si profond qu'il dépasse parfois les limites de la croissance bénigne. Le fait que les cellules trophoblastiques sont hétérogènes et cherchent à se perpétuer dans le tissu-hôte maternel est probablement responsable de cette agressivité.

Cette propriété presque néoplasique est aussi probablement à l'origine des nombreuses lésions inhabituelles et parfois cliniquement trompeuses qui font la mauvaise réputation des tumeurs chorioniques.

Depuis quelques décades, le groupe des lésions trophoblastiques a fait l'objet de nombreuses publications et de nombreux travaux dont les principaux ont porté en particulier sur l'étude des critères histologiques susceptibles de définir la nature bénigne ou maligne de ces lésions et par conséquent de les classer.

MERGER, HERTIG et SHELDON, puis HERTIG et MANSELL proposèrent différentes classifications.

NOVAK, à l'Albert Mathieu Memorial Chorio-Epithelioma Registry consacra une partie de sa vie à ce problème. Mais l'absence fréquente de corrélation entre les aspects histologiques ainsi définis et les évolutions cliniques constatées, a déterminé des efforts de simplification qui ont marqué ces dernières années et se sont concrétisés en particulier dans la Nomenclature de l'International Union against Cancer (New York 1965) qui retient en tout et pour tout :

- môle hydatiforme,
- môle envahissante ou chorio-adénome,
- chorio-épithéliome ou chorio-carcinome.

Néanmoins, la gradation de ces tumeurs forme un spectre plus ou moins continu de malignité.

En outre, il peut y avoir dans la même tumeur, des degrés différents d'invasion et de différenciation, si bien que la découverte de villosités d'aspect normal ne fait pas exclure des caractères plus agressifs ailleurs.

Enfin, le potentiel léthal des tumeurs trophoblastiques, indépendamment de leur nature maligne éventuelle est fermement apparenté à leur conduite emboligène, mais les tumeurs trophoblastiques qui embolisent ne causent pas toutes la mort des patientes.

Ainsi, le groupe des lésions trophoblastiques pose-t-il des problèmes fort délicats de diagnostic, de pronostic et de traitement.

L'observation que nous présentons est précisément l'un de ces cas complexes de maladie trophoblastique : passionnante histoire qui a suscité de vives et chaudes discussions où, en particulier, la plupart des éléments habituels de diagnostic, en matière de maladie trophoblastique ont été revus sans jamais apporter d'argument irréfutable, décisif.

Nous avons fouillé la littérature et demandé l'avis éclairé de nos Maîtres pour essayer de mieux cerner les questions posées.

Nous rapportons ici ce travail sans autre prétention que celle de verser au dossier de la maladie trophoblastique un cas qui nous paraît original sinon dans sa complexité, au moins dans le déroulement des faits.

OBSERVATION

Le 28 février 1967, Madame STE... Lucienne, 23 ans, est admise dans le Service de Gynécologie pour douleur pelvienne d'apparition brutale.

Le syndrome douloureux survient alors que la malade est encore couchée, vers 7 heures du matin. Le lever est impossible tant la douleur est vive.

Le Médecin appelé conseille l'hospitalisation d'urgence.

Nous recevons la malade vers 9 heures.

L'EXAMEN CLINIQUE alors pratiqué apporte les éléments suivants :

- douleur :
  - aiguë, permanente,
  - de siège pelvien médian,
  - irradie dans l'hypochondre gauche,
  - s'accompagne d'une tendance syncopale.
- l'examen général relève :
  - pâleur des téguments, décoloration des muqueuses,
  - chute tensionnelle à 8/6.
  - pouls à 80/minute.
  - température à 36°7.
  - l'abdomen est météorisé et présente une petite défense diffuse.
  - la rate n'est pas sentie à la palpation, mais celle-ci exacerbe la douleur spontanée.

- L'examen gynécologique note :
  - . premières règles à 14 ans, durée habituelle 3 jours.
  - . cycles irréguliers de 25 à 45 jours.
  - . une grossesse normale à 19 ans.
  - . date des dernières règles : vers le 13 février, soit 15 jours plus tôt.
  - . au T.V. :
    - col fermé,
    - corps médian, de volume et de consistance normaux,
    - vive douleur provoquée au niveau du cul de sac de Douglas et du cul de sac latéral gauche qui ont une consistance relativement souple.
    - le doigtier revient propre.

En conclusion :

Devant la pâleur, la chute tensionnelle, la douleur très vive au T.V., le diagnostic d'hémorragie intra-péritonéale est porté et fait pratiquer une coelioscopie immédiate.

LA COELIOSCOPIE est effectuée par voie abdominale.

Elle montre un très important hémopéritoine qui interdit l'examen des annexes.

Le diagnostic d'hémorragie intra-péritonéale par rupture de grossesse extra-utérine est évoqué et indique une intervention immédiate.

L'INTERVENTION a lieu vers midi.

La malade a été groupée, elle est transfusée.
On pratique une incision médiane sous-ombilicale qui aborde un hémopéritoine d'environ 1 litre et demi.

Une aspiration complète de cet épanchement est effectuée et permet d'explorer tout l'appareil génital dont on constate l'intégrité.

L'incision est alors agrandie vers le haut pour permettre d'explorer les viscères abdominaux en commençant par les organes pleins.

Ce n'est qu'après une longue observation que l'on découvre, sur le bord antérieur de la rate, cachée dans une incisure, une rupture capsulaire qui saigne un peu.

La SPLENECTOMIE est décidée et aussitôt réalisée.

Outre la rupture capsulaire, on découvre, à l'examen de la pièce opératoire, un petit hématome intra-splénique, sous-capsulaire, au niveau du pôle inférieur.

SUITES OPERATOIRES.

Le 1er mars à 14 h, soit 24 heures après l'intervention, la malade se plaint d'une sensation d'oppression thoracique avec angoisse. L'examen clinique alors effectué ne révèle rien de particulier. Mais vers 20 h., Mme STE... émet des crachats souillés de sang rouge. La radiographie pulmonaire de face montre une opacité triangulaire de la base droite, non homogène, s'étendant en pointe du bord droit du coeur (base du triangle) au cul de sac costo-diaphragmatique droit (sommet). L'E.C.G. présente des ondes S1 Q3 avec sous dénivellation de ST et onde T négative dans les précordiales droites : tracé de coeur-pulmonaire aigu. En conclusion, devant l'expectoration hémoptoïque et les signes électro-cardiographiques de C.P.A., on évoque une embolie pulmonaire sans phlébite des membres inférieurs. Et, en raison de la bonne tolérance clinique et de l'absence de drainage de la loge splénique, on décide, sous couvert d'une surveillance attentive, de surseoir au traitement anti-coagulant. Un traitement déconnecteur préventif est établi avec :

- Dolosal, Largactil, Phénergan dans 500 ml de sérum glucosé isotonique.

Dans les jours qui suivent, aucun élément nouveau ne vient perturber l'évolution favorable de l'accident pulmonaire.

Le 9 mars apparaissent des métrorragies qui peuvent être considérées comme les règles normales.

Le 17 mars, tout à fait guérie (seule la radiographie pulmonaire montre une image résiduelle : opacité basale droite très vraisemblablement pleurale, atteignant le bord inférieur de l'arc postérieur de la 8ème côte), la malade quitte le Service pour regagner son domicile.

En ce qui concerne l'étiologie de la rupture de rate, l'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE de la pièce opératoire n'apporte aucun éclaircissement :

-"L'examen macroscopique montre une rate volumineuse, scléreuse, présentant quelques zones d'infarcissement sous-capsulaire et intra-parenchymateux.

- L'examen histologique montre une rate fibro-congestive avec une hyperplasie réticulaire modérée et une sclérose de la pulpe rouge. La capsule est épaissie et fibreuse.

La rupture splénique s'accompagne d'hémorragies interstitielles diffuses. Malgré une recherche attentive, il n'a pas été mis en évidence d'inflammation spécifique ou de parasitose".

Quelques jours après son retour à domicile, Madame STE... présente une dyspnée qui va aller en s'aggravant jusqu'au 30 mars.

Et le 30 mars, soit un mois après la splénectomie, elle est à nouveau hospitalisée d'urgence pour "syndrome respiratoire avec dyspnée importante".

Dans la nuit, la malade a subitement ressenti une violente douleur thoracique droite accompagnée d'une dyspnée importante avec limitation de l'expansion thoracique.

Lorsqu'elle arrive dans le Service, elle est très pâle, sa tension artérielle est à 6,5/4; elle n'a pas de fièvre, pas de signe de phlébothrombose.

L'examen clinique découvre une importante matité de la base droite avec abolition du murmure vésiculaire au même niveau.

En urgence on demande :

- un E.C.G. qui montre un aspect S1 Q3 dans les dérivations bi-polaires.

- une radiographie pulmonaire qui montre une opacité de l'hémithorax droit remontant jusqu'à la clavicule avec refoulement du médiastin à gauche.

Une ponction pleurale est alors effectuée, elle ramène un liquide séro-hématique.

A tort, le diagnostic d'embolie pulmonaire massive est tout d'abord envisagé et un traitement héparinique institué.

Mais rapidement, après un semblant d'amélioration, le tableau s'aggrave et le diagnostic d'hémothorax est évoqué.
L'héparine est arrêtée et l'on pratique l'injection de 100 mg de sulfate de protamine.

Mais rapidement la T.A. chute à 5, l'épanchement s'aggrave, la situation devient dramatique et l'on doit entreprendre une transfusion à la poire : cinq flacons de sang sont ainsi passés en 1/4 d'heure.
La tension remonte progressivement, pour atteindre 10 de maxima au bout d'une heure et l'on poursuit les transfusions.

Une nouvelle radiographie pulmonaire montre l'opacité totale de l'hémithorax droit avec refoulement très important du médiastin vers la gauche.

Devant le syndrome clinique d'hémorragie interne avec détresse respiratoire et signes de compression médiastinale, on décide de faire une ponction évacuatrice de l'hémothorax : 1 litre de l'épanchement hémorragique est retiré sans apporter un grand soulagement à la malade.

Le problème d'une thoracotomie d'urgence est posé, on fait un rapprochement entre rupture de rate et hémothorax avec possibilité de maladie angiomateuse.

Puis la malade est adressée d'urgence dans le Service de chirurgie thoracique du Centre Chirurgical MARIE LANNELONGUE.

A L'ARRIVEE AU CENTRE CHIRURGICAL MARIE LANNELONGUE.

La malade est sous transfusion, très dyspnéique, cyanosée, et se plaint d'une importante douleur thoracique droite.
Sa T.A. est à 14/8.
La radiographie thoracique montre une opacité diffuse de tout le champ droit avec déviation cardio-médiastinale vers la gauche.
L'E.C.G. exprime des signes de surcharge droite, mais moins importants que sur les E.C.G. précédents.
Les tests de coagulation sanguine paraissent normaux.

On décide une ponction évacuatrice pour soulager la malade.
Mais le léger soulagement obtenu est éphémère et une heure plus tard, il y a aggravation du syndrome dyspnéique et baisse de la T.A.

Il se confirme donc que :

- le syndrome hémorragique persiste,
- l'évacuation chirurgicale de l'hémothorax s'impose, car les signes de compression cave et auriculaire droite deviennent évidents.

A 18 h, Mme STE... est sur la table d'opération, dans un état alarmant.

COMPTE-RENDU OPERATOIRE (Dr. MERLIER)

Thoracotomie antérieure sous-mammaire droite, 4ème espace.
L'hémithorax est rempli de sang noir et de caillots dont certains sont déjà en voie d'organisation.
On retire un litre de sang et les caillots.
Amélioration de l'état de la malade, mais la T.A. chute : hémorragie de sang rouge.

On s'aperçoit alors que cette hémorragie provient du segment antéro-basal du lobe inférieur sus-diaphragmatique où il existe une zone d'aspect infarci et perforé en son centre.

Le sang gicle par saccades de la profondeur en sortant par un orifice ovalaire, bien limité, de 1 cm environ de diamètre, donnant accès à une cavité qui contient des débris granuleux adhérents à la paroi, l'ensemble évoquant des grains de tapioca.

Hémostase provisoire puis résection périphérique à l'UKL 60.
La tranche de section n'est pas parfaitement suturée; reprise par des points séparés au nylon. Hématome sous séreux qui diffuse de façon modeste.

Peu de fuites aériennes. Bonne réexpansion pulmonaire, en particulier du lobe inférieur.

Vérification de l'hémostase - 2 drains.
Paroi : catgut et nylon.

En résumé :

Hémothorax dont l'origine venait d'une hémorragie d'un pseudokyste perforé à l'emporte-pièce.
S'agit-il d'une séquelle kystique d'un infarctus pulmonaire ?

LES SUITES OPERATOIRES.

Elles ont été délicates pendant les 24 premières heures donnant l'impression d'une reprise de l'hémorragie intra-pleurale, malgré les tests de coagulation sanguine normaux. Puis elles sont devenues très simples et l'état de santé de la malade s'est rapidement amélioré.

Cependant, l'examen anatomo-pathologique du fragment de parenchyme pulmonaire prélevé lors de l'intervention devait apporter une surprise qui allait relancer toute l'histoire de la maladie.

COMPTE-RENDU de l'examen ANATOMOPATHOLOGIQUE. (Dr. DEMAY).

- Macroscopie : formation pulmonaire grossièrement pyramidale, de 4 cm de hauteur, encavée par une grande cavité à contour irrégulier, remplie de débris nécrotiques. Large perforation de 1 cm. L'aspect macroscopique répond à une séquelle kystique perforée plus qu'à autre chose.

- Histologie : le parenchyme pulmonaire est détruit par un infarctus hémorragique au centre duquel il existe dans un caillot fibrinocruorique des villosités placentaires oedémateuses de type môlaire, entourées d'un revêtement trophoblastique un peu proliférant. Ces villosités sont le plus souvent remarquablement bien conservées et la prolifération trophoblastique porte essentiellement sur le cytotrophoblaste qui est un peu épais avec des noyaux irréguliers. L'aspect réalisé est avant tout celui d'une embolie de villosité placentaire. Rien dans ces structures placentaires ne permet d'envisager le diagnostic de chorio-épithéliome, mais la prolanurie doit être surveillée.

- Diagnostic : embolie placentaire.

On peut se demander si la rupture de la rate n'était pas, elle aussi, due à une embolie de cette origine.

Le 13 avril, Mme STE... sort de MARIE-LANNELONGUE et est réhospitalisée dans le Service de Gynécologie pour subir examens et explorations nécessaires à la découverte d'une origine à ces embolies, être soumise à un contrôle biologique et, éventuellement, subir une sanction thérapeutique.

EXAMEN CLINIQUE.

- l'état général est bon :
  - T.A. à 13/8
  - pouls à 80/mn
  - pas de dyspnée, pas de cyanose.
- l'examen gynécologique montre :
  - corps utérin de taille normale, mobile, indolore, antéfléchi.
  - col long, fermé, postérieur.
  - culs de sac latéraux souples, permettant de percevoir nettement des ovaires gros polylobés, mobiles, indolores.
  - cul de sac de Douglas souple et indolore.
  - le doigtier revient propre.

ENQUETE sur l'AVORTEMENT.

La malade raconte alors que vers la fin novembre 1966, elle présenta des métrorragies qu'elle prit tout d'abord pour ses règles, malgré un retard de quelques jours sur leur date éventuelle d'apparition.
Mais comme son cycle est assez irrégulier, elle ne se soucia pas de ce léger retard (dont d'ailleurs elle ne peut donner la valeur précise, mais que l'on peut estimer d'une semaine à dix jours s'il est vrai que les règles précédentes dataient du 15 octobre).

Cependant les métrorragies durèrent beaucoup plus longtemps que les règles habituelles, celles-ci ne dépassent jamais 4 jours. Au bout d'une semaine environ, la malade s'inquiéta en voyant dans ses pertes de petits caillots, des petits "grains" dit-elle.

Le lendemain ou deux jours après l'apparition de ces "petits grains", un caillot de la grosseur d'une noix fut expulsé. Cette expulsion se serait accompagnée de douleurs pelviennes et surtout lombaires. Puis les pertes se prolongèrent et 3 jours plus tard, la malade se décida à consulter un Médecin.

Celui-ci lui apprit qu'elle avait fait un avortement et prescrivit un traitement antibiotique. L'examen gynécologique ne fut pas effectué, le curetage non plus et tout sembla s'arranger aussi bien que possible.
Un mois après les règles réapparurent, normales, et durèrent trois jours comme d'habitude chez la malade.

Ainsi donc, cette femme qui ne sait pas qu'elle est enceinte, chez laquelle on ne retrouve par l'interrogatoire aucun des symptômes cliniques habituels de grossesse, aurait fait un avortement à la fin du premier mois de grossesse sans plus le savoir si le médecin consulté ne l'avait formulé.

S'agit-il d'un avortement môlaire ? on retiendra la présence dans les métrorragies de ces "petits grains" qui ont frappé la malade, qui n'étaient pas des caillots de sang, dit-elle, mais qu'elle ne peut cependant pas décrire d'une façon précise.

BILAN :

- règles vers le 15 octobre.
- avortement probablement môlaire fin novembre, début décembre : grossesse d'environ un mois.
- le 28 février, soit 3 mois plus tard, accident splénique.
- le 1er mars, embolie pulmonaire.
- le 30 mars, accident pulmonaire.

L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE de la rate, à la suite de la découverte de villosités placentaires dans le poumon, a été repris et son compte-rendu apporte un élément nouveau : N° 20.907 - Dr. LANCRET.

L'examen macroscopique :

La rate est augmentée globalement de volume et sa forme est respectée. On note, comme au cours des ruptures traumatiques de cet organe , la présence de zones infarcies et de suffusions hémorragiques dans la région du hile.

Ces zones hémorragiques irradient sous la capsule avoisinante, déterminant des hématomes sous-capsulaires et irradient dans le parenchyme splénique, créant des anfractuosités emplies de sang et de caillots. A distance, le parenchyme semble normal.

De nouveaux prélèvements ont été effectués essentiellement dans la région du hile.

Ces prélèvements ont été colorés par la méthode de routine à l'hématoxyline de Grott, érythrosine, safran.

L'examen histologique :

Montre dans la région du hile splénique au sein de caillots fibrino-cruoriques en voie d'organisation, la présence de villosités choriales dont la structure est très différenciée et comporte un axe conjonctivo-vasculaire scléreux, parfois discrètement oedémateux et un revêtement trophoblastique qui est fréquemment atrophique.

A côté de ces éléments libres, dans les caillots, on note la présence de villosités choriales à l'intérieur d'un vaisseau splénique et là, les villosités comportent une activité trophoblastique très importante à tel point que les cellules trophoblastiques pourvues de noyaux anormaux, boursouflés, envahissent la paroi musculaire du vaisseau.

L'interprétation de ces aspects est des plus délicats, mais si l'on s'en tient uniquement à la définition précise, étant donné l'aspect régulier et organoïde des lésions, on peut difficilement parler ici de chorio-épithéliome.

Cependant, la plus grande prudence doit être formulée quant à l'avenir de ces lésions étant donné l'aspect inquiétant de l'activité trophoblastique endo-vasculaire".

Cette conclusion, si elle n'affirme pas la nature maligne de la lésion laisse cependant peser un tel doute que la décision est prise de soumettre la malade au traitement du chorio-carcinome, avec alternativement :

1 - Méthotrexate per os, en cures de 5 jours, à raison de 25 mg/jour.
2 - Actinomycine D en cures de 5 jours à raison de 50 mg I.V. par jour.

PENDANT CE TRAITEMENT :

- Etroite surveillance clinique et hématologique.
- Numération formule sanguine tous les jours,
- Examen de la cavité buccale, des phanères,
- Dépistage de nausées, de diarrhée.

PARALLELEMENT, d'autres INVESTIGATIONS susceptibles de confirmer le diagnostic sont entreprises :

1 - HYSTEROGRAPHIE

pratiquée le 16 avril, elle ne révèle rien de particulier.

2 - FROTTIS

- Vaginal : présente 15 % de cellules acidophiles à noyau pycnotique, des cellules superficielles basophiles à gros noyau, des cellules intermédiaires, des éléments dystrophiques, du mucus, de rares polynucléaires.

- Cervical : présente les mêmes cellules malpighiennes, du mucus, des cellules endocervicales hyperplasiques, du sang.

- Endocervico-endométrial : montre du mucus, des globules rouges, des cellules endocervicales, des amas de cellules endométriales.

- Conclusion : possible ectropion avec hyperplasie endo-cervicale. On ne rencontre aucun élément trophoblastique. Classe II.

3 - CURETAGE

- Effectué le 17 avril : il ramène des débris de muqueuse utérine hyperplasique.

"Les coupes montrent des fragments d'endomètre assez épaissi contenant des tubes glandulaires réguliers, faiblement dilatés. Ils sont tapissés d'un épithélium floride à noyaux longs. Quelques tubes sont invaginés. Autour, le stroma est peuplé de cellules réticulaires et de fibroblastes. Il est oedémateux et surtout ponctué d'un semis inflammatoire. On note çà et là des îlots lymphocytaires. C'est l'aspect d'un endomètre assez épais, au stade prolifératif. Importante endométrite subaiguë.

Aucune image suspecte de chorio-épithéliome n'a été rencontrée, ni de dégénérescence môlaire".

4 - DOSAGES BIOLOGIQUES

a) Prolans

. le 13 avril : réaction négative à 20 UL.
. le 5 mai : réaction négative à 20 UL.
. le 29 mai : réaction négative à 20 UL.

b) F.S.H.

. le 14 avril : réaction positive à 40 U.S./24 h.
. le 16 avril : positive à 80 U.S./24 h.
. le 10 mai : positive à 5 U.S., négative à 40 U.S./24 h.

5 - REPRISE DE L'EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE du fragment pulmonaire.

Compte-rendu n° 10.950, Dr. VERLEY.

Macroscopie :

"Le segment communiqué contient une formation d'allure kystique, ovoïde, de 3 x 2 x 2 cm de volume environ, soulevant en dôme une plèvre un peu épaissie, perforée au centre par une rupture à l'emporte-pièce de 1 cm de diamètre. La formation kystique a des limites internes inégales et anfractueuses et est partiellement encombrée par des débris fibrino-hémorragiques et par du matériel granuleux en grains de tapioca, dont la nature ne peut être précisée macroscopiquement.

Autour de la lésion, le parenchyme pulmonaire est infarci et épaissi sans qu'existe de coque kystique bien individualisée.

On ne retrouve pas macroscopiquement le vaisseau qui saignait lors de l'intervention.

Histologie :

Nombreux prélèvements sur la lésion, en particulier, sur la zone de perforation pleurale.

La lésion répond à une cavité à bordure anfractueuse, à demi-comblée par des caillots fibrineux et par des formations de type placentaire.

La cavité n'a pas de paroi propre, individualisée, elle est formée par du parenchyme pulmonaire collabé, en partie scléreux, et est tapissée en dedans par de la fibrine plus ou moins organisée.

Dans cette couche fibrineuse on trouve des cellules hyalines, de banales cellules géantes "àcorps étrangers" et de rares cellules inflammatoires.

Il n'y a pas de paroi vasculaire reconnaissable, ni artérielle, ni veineuse et le vaisseau origine de l'hémorragie, n'est pas retrouvé.
En surface, la cavité n'est plus bordée que par une plèvre épaissie en périphérie, délaminée et rompue dans la zone de perforation, la rupture semblant essentiellement liée à un amincissement progressif de la coque kystique.

Les formations placentaires sont soit libres dans la cavité, soit enchassées dans la couche fibrineuse interne de la coque, mais elles ne la dépassent pas et n'atteignent pas le parenchyme pulmonaire environnant.

De même, les vaisseaux adjacents sont souvent distendus, en particulier, les veines périphériques sous pleurales, mais on ne retrouve nulle part d'image d'embolie vasculaire de quelque nature que ce soit.

Les formations placentaires observées reproduisent d'une manière surprenante la structure de villosités placentaires normales avec des axes villositaires bien définis et un revêtement trophoblastique double. L'axe villositaire est fait d'un tissu conjonctif jeune comportant des cellules conjonctives étoilées, finement anastomosées entre elles et quelques cellules rondes. Cet axe est dépourvu de vaisseaux et apparaît, selon les zones, oedémateux ou finement scléreux.
Le revêtement trophoblastique est fait de deux assises : une couche interne de cellules de Langhans, continue, au moins au niveau des villosités bien préservées, et une couche discontinue de cellules syncytiales. Dans l'ensemble ce revêtement trophoblastique reste remarquablement régulier sauf en quelques points où existent quelques aspects un peu proliférants, portant surtout sur le cytotrophoblaste, avec présence de noyaux irréguliers.

L'interprétation de la lésion est des plus délicates à formuler. La présence de tissu placentaire végétant dans le poumon, au sein d'une zone infarctoïde est indiscutable, mais ni sa voie de pénétration exacte, ni sa nature précise, ni le mode de rupture de la lésion dans la plèvre ne peuvent être précisés sur la seule étude histologique.

1 - La pénétration dans le poumon par la voie d'une embolie vasculaire artérielle ou veineuse est la plus probable, mais il n'y a aucune image actuelle d'embolie vasculaire sur les préparations histologiques.

2 - La nature exacte du tissu placentaire ainsi observé ne peut donner lieu qu'à des suggestions. L'aspect des villosités est remarquablement différencié et la prolifération du revêtement trophoblastique est des plus modérée.

C'est là l'aspect soit de villosités placentaires normales un peu remaniées par de l'oedème, de la sclérose et des phénomènes ischémiques, soit de villosités de type molaire si l'on retient l'oedème de l'axe de certaines villosités.

Sur le plan histologique, il paraît impossible de parler de chorio-épithéliome au sens classique du terme où la prolifération trophoblastique est l'élément dominant sinon unique et où la présence d'axes villositaires bien définis est considérée comme exceptionnelle.

La plus grande prudence doit cependant être conservée dans la définition exacte de la lésion dont certes la structure histologique est remarquablement régulière et organoïde, mais dont le caractère clinique embolisant et persistant longtemps après l'épisode primitif traduit un potentiel évolutif certain.

3 - Le mode de rupture de la lésion dans la plèvre ne peut donner lieu qu'à des hypothèses. Il n'y a pas effraction de la plèvre par des villosités proliférantes mais plutôt amincissement et délamination progressive de la coque superficielle de la lésion et rupture secondaire".

LE DIAGNOSTIC de chorio-carcinome, après deux mois d'exploration et de recherche assidues n'est donc pas établi.
En effet, tous les examens s'avèrent normaux :

- les dosages hormonaux,
- la cytologie génitale,
- les explorations utérines : hystérographie,
  curetage biopsique.
- radiographies pulmonaires.

La discussion porte donc essentiellement sur les éléments histologiques.

Et, le 5 juin, sous réserve d'une surveillance clinique et biologique rigoureuse :

- des frottis seront effectués tous les quatre jours;
- des dosages hormonaux toutes les trois semaines,
- des radiographies pulmonaires tous les mois,

Madame STE... est autorisée à quitter l'Hôpital.

Pendant son hospitalisation,la malade a reçu :

- cinq cures de 5 jours de Méthotrexate per os à raison de 5 comprimés à 5 mg par jour,

- trois cures de 5 jours d'Actinomycine D, I.V., à raison de 500 mg par jour.

Lors de la 2ème et de la 5ème cures, le Méthotrexate a entraîné l'apparition de lésions gingivo-bucco-pharyngées ayant évolué en plusieurs poussées régressives à l'arrêt du traitement :

. langue dépapillée,

. petits éléments vésiculeux hémorragiques très douloureux et gênant la déglutition.

Par ailleurs, aux points d'injection de l'Actinomycine D, avant que soient prises des précautions d'injection, se sont constituées des escarres cutanées insensibles, cicatrisant difficilement à partir de la périphérie.

Sur le plan hématologique, la numération-formule est toujours restée équilibrée, variant peu autour des chiffres normaux.

Aucune altération des phanères n'est apparue.

Donc, dans l'ensemble, le traitement a été bien supporté et autorise au renouvellement, si nécessaire, d'une cure identique.

DEPUIS SA SORTIE, comme prévu, la malade est régulièrement suivie.

Tout paraît bien aller, quand, le 11 juillet, une alerte est donnée par l'un des frottis qui revient "classe IV" :

"On note la présence de quelques groupes de cellules glandulaires très altérées à noyau hyperchromatique et irrégulier paraissant néoplasique. Mais ces prélèvements ont été faits au 7ème jour du cycle. Classe IV. Il serait prudent de refaire ces frottis en dehors de la période des règles".

Or, les frottis suivants, du 17, du 21, du 26 juillet et du 2 août, reviennent tous "classe III".

Notons que ces résultats sont ceux d'un seul Laboratoire et que les mêmes examens pratiqués parallèlement dans un autre centre sont tous revenus "classe II".

Néanmoins, bien que les dosages des prolans et des F.S.H. restent à des taux très bas (négatifs à 20 Unités) une série d'investigations utérines est entreprise :

1 - HYSTEROGRAPHIE.

Elle montre une image d'hyperplasie de la muqueuse utérine dans son ensemble.

2 - COLPOSCOPIE.

"La zone de jonction est visible; la muqueuse pavimenteuse est entourée d'un halo blanc à l'acide acétique qui dessine exactement l'empreinte de la ventouse, car l'hystérographie vient d'être faite".

3 - CURETAGE - BIOPSIE

"La biopsie a ramené des fragments d'endomètre assez épais. Il présente de nombreux tubes glandulaires larges, irrégulièrement festonnés. Ces tubes sont bordés par un épithéliom cylindrique unistratifié dont les noyaux assez florides sont situés à la partie moyenne des corps cellulaires refoulés par une vacuole de sécrétion glycogénique basale. Le stroma cytogène est peuplé de cellules réticulaires à noyaux assez denses; il est oedémateux; les vaisseaux sont congestifs.
Aspect d'endomètre au stade secrétoire débutant, ne témoignant d'aucun déséquilibre ni d'aucun déficit hormonal.
Le prélèvement ne montre aucun élément cellulaire suspect de malignité".
(n° 275.778, Dr.DEMAY).

Sur les plans CLINIQUE et RADIOLOGIQUE rien n'est à signaler et, étant donné l'ensemble des résultats obtenus aux divers examens et explorations, on abandonne l'idée de soumettre la malade a une nouvelle cure

d'antimitotiques et de pratiquer, comme on avait craint devoir s'y résoudre, une hystérectomie.

Ainsi l'alerte est passée, mais l'état de vigilance subsiste et l'on poursuit régulièrement le dosage des prolans et des F.S.H. ainsi que l'étude des frottis.

Mais, malgré un ensemble de résultats satisfaisants à tous ces examens de surveillance, Mme STE... doit être à nouveau hospitalisée, le 12 septembre, pour céphalées bitemporales s'accompagnant de vomissements en jet.

Bien que ne l'ayant jamais signalé, la malade prétend souffrir depuis 2 mois.

Les crises douloureuses seraient devenues progressivement plus fréquentes, plus importantes, et s'accompagnent depuis peu de vomissements en jet et de lipothymie.

La malade, au faciès cireux, paraît en effet très affaiblie, mais l'examen clinique neurologique s'avère normal, le fond d'oeil ne montre aucun signe d'hypertension intra-cranienne. Seul, l'E.E.G. met en évidence un foyer droit d'ondes têta.

Devant l'aspect de la malade, les troubles dont elle se plaint et les anomalies de l'E.E.G., on suspecte une localisation cérébrale et Mme STE... est adressée dans le Service de Neurologie pour y subir les examens complémentaires nécessaires à la mise en évidence de la localisation cérébrale suspectée.

Mais tous les examens effectués s'avèrent normaux :

- examen neurologique,
- radiographie du crâne,
- fonds d'yeux,
- gammaencéphalogramme,
- échographie.

La négativité de tous ces examens ne permet pas d'affirmer l'absence de métastase cérébrale et la malade reste à surveiller.

Elle regagne le Service, où l'on pratique une nouvelle hystérographie et un nouveau curetage biopsique.

L'HYSTEROGRAPHIE montre un utérus et des trompes pratiquement normaux, mais, dans le tiers inférieur de l'utérus il existe quelques ombres qui pourraient être interprétées comme des débris muqueux.

LA BIOPSIE d'endomètre ramène des fragments d'endomètre fort peu épais, réduit à la zone fonctionnelle dont les tubes larges sont bordés par un épithélium unistratifié, à noyaux basaux peu florides, dans un cytoplasme contenant des vacuoles de sécrétion apicale. Le stroma cytogène est de type mésenchymateux.
Endomètre en grande partie abrasé : il ne reste actuellement qu'une zone peu fonctionnelle paraissant subir une discrète action lutéale. Aucun signe suspect de malignité.

Après quelques jours d'hospitalisation, sous l'effet d'un traitement symptômatique, les céphalées ont disparu et la malade peut regagner son foyer, étant bien entendu qu'on continue les examens de surveillance.

Dans le courant d'octobre, une nouvelle série de frottis revient "classe III".

Une COLPOSCOPIE est effectuée le 3 novembre. Elle montre un exocol et une zone de jonction normaux, mais on remarque cependant qu'une coulée métaplasique assez épaisse file depuis la zone de jonction vers l'intérieur du canal sur l'axe 11 h - 12 h.

Une BIOPSIE est pratiquée en cet endroit :

"les petits fragments de col examinés montrent deux franges polypoïdes d'origine endocervicale à stroma assez dense et scléreux, contenant quelques glandes muqueuses aplaties. On note un épithélium cylindrique avec une petite zone de métaplasie malpighienne".

Successivement, le 10 et le 24 novembre puis le 1er décembre, des colposcopies sont effectuées et toutes concluent à un aspect normal du col.

Les frottis reviennent "classe II", les taux de prolans et de F.S.H. demeurent normaux, les radiographies pulmonaires ne révèlent aucune image suspecte : Madame STE... paraît être en parfaite santé.

TABLEAU RECAPITULATIF DES EXAMENS DE SURVEILLANCE

MOIS	REGLES	FROTTIS centre 1	FROTTIS centre 2	PROLANS	F.S.H.
Avr.					
13		Cl. II	Cl. II	Négat.à 20 UL	Posit.à 80 US par 24 h.
16					
Mai					
5				Négat.à 20 UL	
10		Cl. II	Cl. II		Posit.à 5
30				Négat.à 20 UL	Négat.à 40 US
Juin					
7	7-9	Cl. II	Cl. II	Négat.à 50 UL	Posit.à 40 US
14		Cl. II	Cl. II		Négat.à 80 US
20		Cl. II	Cl. II	Négat.à 20 UL	
24		Cl. II	Cl. II		
28		Cl. II	Cl. II		
Juil.					
3	5-8	Cl. II	Cl. II		Posit.à 5 US
11		Cl. IV	Cl. II		Négat.à 20 US
17		Cl.III	Cl. II		
21		Cl.III	Cl. II	Négat.à 50 UL	Posit.à 5 US
26		Cl.III	Cl. II		Négat.à 40 US
Août					
2		Cl.III	Cl.III		
7			Cl. I		
11			Cl. I	Négat.à 50 UL	Posit.à 5 US
16	27-30		Cl. I		Négat.à 40 US
Sept.					
1		Cl. II			
8		Cl. II		Négat.à 20 UL	Posit.à 5 US
18		Cl. II			Négat.à 40 US
22	21-23	Cl. II			
29		Cl. II	Cl.III	Négat.à 20 UL	
Octo.					
7		Cl. II	Cl.III		
13		Cl. II			Posit.à 5 US
21	16-19	Cl. II			Négat.à 40 US
29		Cl. II			
Nov.					
3		Cl. II	Cl. II		
10			Cl. II		
22		Cl. II	Cl. II		

CONSTATATIONS - COMMENTAIRES - PROBLEMES POSES

par cette OBSERVATION

Cette observation nous apparaît originale sur différents plans :

1 - L'HISTOIRE CLINIQUE tout d'abord est des plus curieuses :

Premier épisode :

C'est un syndrome abdominal aigu trompeur qui évoque une rupture de grossesse extra-utérine et fait découvrir à l'intervention une rupture apparemment spontanée de la rate, rupture pour laquelle aucune cause n'est trouvée (cf examen anatomopathologique n° 1).

Deuxième épisode :

C'est la survenue inopinée, un mois plus tard, de l'accident pulmonaire qui pose, outre de sérieux problèmes thérapeutiques, un problème diagnostique des plus obscurs.

Troisième épisode :

Or, l'examen histologique de la pièce d'exérèse pulmonaire apporte un élément nouveau qui donne à cette histoire un intérêt particulier : c'est la découverte de villosités choriales d'aspect bénin et qui font porter le diagnostic d'embolie placentaire.

Quatrième épisode :

Mais l'étude de nouvelles coupes de la rate, dont le premier examen n'avait rien montré de particulier, lance une terrible menace : ne s'agirait-il pas d'un chorio-carcinome ?

L'aspect des villosités retrouvées là est douteux et leur agressivité pour les parois vasculaires augmente encore la suspicion.

Ainsi, l'abord diagnostique ne se fait-il qu'après le stade thérapeutique, ce qui, bien entendu, n'est pas fait pour simplifier le problème.

2 - LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Si les localisations spléniques et pulmonaires des tumeurs trophoblastiques sont connues, il est extrêmement exceptionnel qu'elles se manifestent par des accidents révélateurs aussi bruyants.

BAGSHAW et GARNETT ont rapporté le cas d'une femme de 35 ans qui, six mois après avoir subi une hystérectomie qui avait révélé un choriocarcinome, a présenté un hémothorax dû à une métastase pulmonaire sous pleurale dont elle est morte.

S.H.TOW a rapporté un cas d'hémothorax, sur 55 cas de choriocarcinomes pulmonaires, dû à la rupture d'un nodule métastasique superficiel (33).

Mais, si l'hémothorax a été quelques rares fois observé, nous n'avons trouvé aucune observation faisant mention de rupture de rate.

En outre, la bifocalisation de la lésion trophoblastique qui s'exprime par deux accidents rarissimes : rupture de rate, rupture pulmonaire, donne à notre observation un caractère encore plus exceptionnel que nous n'avons retrouvé nulle-part dans la littérature.

3 - ORIGINALITE sur le plan HISTOLOGIQUE

Nous sommes en présence de deux pièces d'exérèse qui présentent :

- l'une, des caractères affirmatifs de bénignité,
- l'autre, des caractères affirmatifs de malignité.

Or, ces deux lésions se sont manifestées, sur le plan clinique, par des accidents hémorragiques, pourrait-on dire identiques.

Et l'on voit comment des erreurs, jadis inexpliquées, naissent du seul examen histologique des môles.

Il est ainsi fort probable que ces deux examens anatomopathologiques, pratiqués par des observateurs différents, auraient peut-être permis de porter d'une façon plus ferme un diagnostic :

- de lésion bénigne, pour le poumon,
- de lésion maligne pour la rate,

et que ces résultats ont mutuellement influencé les observateurs dans leur conclusion définitive, qui reste réservée.

4 - SUR LE PLAN ETIOLOGIQUE

Les deux localisations trophoblastiques paraissent n'avoir aucune origine au niveau de l'appareil génital et de ce fait entrent dans le cadre des tumeurs trophoblastiques extra-génitales en apparence primitives. D'autre part, l'antécédent abortif est assez obscur et bien qu'il ne faille pas le mettre en doute, nous devons souligner combien il a été difficile à extérioriser, et ce peut-être à cause de sa précocité (grossesse d'environ un mois), peut-être aussi à cause de sa coïncidence avec la date des règles, peut-être enfin, à cause du souci de la malade de n'en point parler.

COMMENTAIRES et PROBLEMES POSES par cette OBSERVATION.

1 - L'absence apparente de lésion trophoblastique génitale alors qu'il existe des déterminations à distance fait poser le problème de l'existence des tumeurs trophoblastiques extra-génitales en apparence primitives. Problème que nous étudierons et pour lequel nous tenterons de donner une explication.

2 - L'antécédent douteux d'avortement môlaire nous amènera à étudier :

- la place de la môle dans l'étiologie des tumeurs trophoblastiques,
- la valeur pronostique de l'examen histologique de la môle ou des résidus môlaires.
- l'importance et la valeur des examens gynécologiques au cours et dans les suites d'avortement môlaire.

3 - La découverte, au niveau des pièces d'exérèse, de villosités entières et de tissu trophoblastique dont l'examen histologique n'a pu définir la nature bénigne ou maligne, nous fera aborder la discussion diagnostique avec deux questions à résoudre :

- S'agit-il d'un chorio-carcinome ?
- Sinon, qu'est-ce ?

4 - Enfin, nous expliquerons notre attitude thérapeutique et donnerons les arguments qui à nos yeux la justifient.
A cette occasion, nous reverrons quel est, actuellement, le traitement du chorio-carcinome et les espoirs que nous pouvons en attendre.

PROBLEME DE L'EXISTENCE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES EXTRA-GENITALES D'APPARENCE PRIMITIVES

A - L'ELEMENT FONDAMENTAL INITIAL qui a fait admettre l'existence de tumeurs trophoblastiques extra-génitales chez la femme en période d'activité génitale.

Comme nous allons le voir, notre observation entre dans le cadre de la forme la plus curieuse de la maladie trophoblastique qui se caractérise paradoxalement par la présence de lésions viscérales à distance et l'absence de toute lésion génitale originelle décelable.

1 - EXAMENS GYNECOLOGIQUES

En effet, tous les examens gynécologiques effectués pour mettre en évidence une lésion génitale éventuelle se sont révélés normaux :

a) Les explorations utérines

1) L'hystérographie

montre une image normale de la cavité utérine, ainsi que des conduits tubaires.

2) Les frottis vaginaux et endométriaux

répétés tous les 4 jours et analysés parallèlement dans deux centres spécialisés différents, reviennent le plus souvent "classe II". Une fois (frottis du 11 juillet) ils sont revenus "classe IV", puis "classe III" à deux reprises pour, ensuite, redevenir "classe II" et le rester.

3) Le curetage biopsique:

montre sur des coupes multipliées, des fragments d'endomètre assez épais contenant des tubes glandulaires réguliers, faiblement dilatés. Ces tubes sont tapissés d'un épithélium floride à noyaux longs, multistratifiés avec des figures de mitoses. Quelques tubes sont invaginés. Autour, le stroma est peuplé de cellules réticulaires et de fibroblastes. Il est un peu oedémateux et surtout ponctué d'un semis inflammatoire.
On note, çà et là, des îlots lymphocytaires.
C'est l'aspect d'un endomètre assez épais au stade prolifératif.
Importante endométrite subaiguë. Aucune image suspecte de chorio-épithéliome n'a été rencontrée, ni de dégénérescence môlaire.

Conclusion :

Tous les résultats de ces explorations utérines : hystéro-salpingographie, frottis répétés, curetage biopsique concordent pour conclure à l'intégrité apparente de l'utérus.
Toutefois, comme le signalent de nombreux auteurs, le siège intra-mural fréquent au début, du noyau tumoral, peut faussement négativer ces examens. Mais alors :

b) L'existence d'une prolanurie anormalement élevée signerait la présence de tissu chorial actif dont la localisation intra-murale, sans être affirmée, pourrait être suspectée. Or, dans notre observation, le taux des prolans est bas et s'accorde ainsi avec les autres explorations gynécologiques pour renforcer la conclusion de l'intégrité apparente de l'utérus.

c) L'existence éventuelle du siège tubaire ou ovarien du noyau tumoral est également négativée par les résultats de la coelioscopie renforcés, eux aussi, du résultat des dosages des gonadotrophines.

Il ne semble donc pas exister de lésion tumorale génitale.

Mais ces arguments ont-ils une valeur suffisante pour conclure à l'intégrité utéro-annexielle ?
Certes pas, car la lésion peut-être intra-murale et peut ne pas s'accompagner de prolanurie pathologique. Ce qui veut dire qu'en de telles conditions,

le seul moyen de faire le diagnostic serait, à ce stade, de pratiquer l'examen histologique minutieux de l'utérus entier, ce qui supposerait, bien entendu, une hystérectomie préalable et nous ne sommes pas allés jusque là avec notre malade.

2 - EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE L'UTERUS

Dans les cas où, en pareilles circonstances, l'hystérectomie a été effectuée dans un but thérapeutique, l'examen histologique minutieux de la pièce en a montré la parfaite intégrité (18).

Et cette INTEGRITE DE L'UTERUS est l'élément fondamental initial qui a pu faire parler de tumeurs trophoblastiques extra-génitales primitives chez la femme en période d'activité génitale.

Nous verrons tout à l'heure quel élément clinique essentiel a accrédité l'existence de ces tumeurs, mais auparavant, nous voudrions montrer comment peut s'expliquer l'existence de localisations trophoblastiques extra-génitales en l'absence de lésion utérine.

B - HYPOTHESES PROPOSEES POUR EXPLIQUER L'EXISTENCE DE TUMEURS TROPHOBLASTIQUES EXTRA-GENITALES EN APPARENCE PRIMITIVES.

Rappelons, tout d'abord, que l'existence de telles lésions a été signalée par de nombreux auteurs (36).

- NOVAK en rapporte 10 cas,
- FREETH et Mac CALL, 21 cas,
- MAIER et TAYLOR, 1 cas,
- GERIN LAJOIE, 1 cas,
- LE BRIGAND et MERLIER, 10 cas (18)

Dans toutes ces observations, il était question de chorio-carcinomes pulmonaires sans lésion utérine décelée, après hystérectomie, par l'examen histologique de l'utérus.

Cette absence de tumeur utérine initiale alors qu'il existe des déterminations à distance, considérée comme fort singulière, a fait l'objet de nombreux travaux tendant à donner une explication; tous n'ont abouti qu'à des hypothèses.

1 - Hypothèse de l'INVOLUTION de la TUMEUR UTERINE

Pour NOVAK, PARK et LEES, et pour CUNNINGHAM, la tumeur épithéliomateuse utérine existe au début mais elle subit une INVOLUTION lorsque la métastase se développe. Cette involution serait la conséquence de la destruction, par les anti-corps, d'une tumeur étrangère à l'organisme et greffée sur lui.

2 - Hypothèse de l'ELIMINATION de la TUMEUR UTERINE

Pour d'autres auteurs, ou bien la tumeur utérine a été ELIMINEE SPONTANEMENT et en entier, ou bien l'apparition de signes génitaux a fait pratiquer une révision utérine qui a ELIMINE la lésion alors que, dans les deux cas, la METASTASE existait déjà mais n'était pas connue et est apparue plus tard, comme une tumeur primitive.

3 - Hypothèse du FOYER UTERIN MICROSCOPIQUE

que des coupes, même répétées de l'utérus n'auraient pas intéressé.

4 - Hypothèse de la MIGRATION

Cette dernière hypothèse est basée sur la très séduisante théorie de SCHMORL que voici : le passage de cellules placentaires dans le sang maternel et leur arrêt dans les capillaires de la petite circulation est un phénomène physiologique, d'où l'existence de colonies de cellules placentaires dans le poumon.

Les modifications hormonales du post-partum entraîneraient la destruction de ces colonies, mais, si pour une raison quelconque, un groupe de cellules ne régresse pas, il peut, à plus ou moins brève échéance, parfois au bout de nombreuses années, reprendre un potentiel évolutif et former sur place, une tumeur trophoblastique.

Cette théorie aurait l'avantage, non seulement d'expliquer la genèse des chorio-carcinomes en dehors de toute localisation utérine, mais aussi d'expliquer pourquoi les tumeurs bénignes du placenta, môles ou chorio-adénomes destruens peuvent envoyer des greffes à distance.

C - LA NOTION D'ANTECEDENT GENITAL

Quelle que soit la théorie admise pour expliquer l'existence des tumeurs trophoblastiques extra-génitales en apparence primitives, il ressort de ces théories que le primum movens de telles tumeurs, où qu'elles siègent, est une dégénérescence du tissu chorial, ce qui suppose évidemment un épisode gravidique préalable.

Cette notion est capitale car elle permet d'éliminer radicalement l'existence des tumeurs trophoblastiques extra-génitales primitives.

En présence d'une tumeur trophoblastique extra-génitale,il faut donc toujours savoir rechercher dans les antécédents parfois très éloignés, l'existence d'un "EPISODE GENITAL" qu'il s'agisse d'un avortement, et quelle que soit la nature de celui-ci, ou qu'il s'agisse d'un accouchement, même des plus banals en apparence.

C'est donc l'ignorance de l'existence d'un antécédent génital ou son absence de recherche qui a souvent conduit à porter, en présence d'un bilan utérin normal, le diagnostic erroné de tumeur trophoblastique extra-génitale primitive et en a ainsi accrédité l'existence chez la femme en période d'activité génitale.

Chez notre malade, c'est parce que nous l'avons activement recherché, que nous avons eu, secondairement, la connaissance de l'épisode génital survenu un mois avant l'accident splénique, épisode qui, aussi douteux soit-il, évoque au plus haut point un avortement môlaire.

EN CONCLUSION, nous pouvons donc dire, avec M.BRET, que les tumeurs trophoblastiques extra-génitales ne sont primitives qu'en apparence et sont en fait des métastases se révélant en règle tardivement après l'accident môlaire ou l'avortement, ou l'accouchement, et dans lesquelles l'examen de l'utérus ne révèle pas de lésion.

Nous abordons ainsi l'importante question de la place de la môle dans l'étiologie des tumeurs trophoblastiques malignes. Nous verrons la conséquence pratique à en tirer et nous discuterons l'intérêt et la valeur de l'examen histologique de la môle dans la détermination du pronostic.

PLACE DE LA MOLE DANS L'ETIOLOGIE DES TUMEURS TROPHOBLASTIQUES MALIGNES. CONSEQUENCE PRATIQUE A EN TIRER.

L'accord est loin d'être fait sur le taux respectif de chacun de ces antécédents : môle, avortement, accouchement, dans l'étiologie des tumeurs trophoblastiques malignes.

- pour NOVAK et SEAH, la môle serait responsable dans 40 % des cas,
- pour A.SISON, elle le serait dans 63 % des cas,
- pour SIEGLER, dans 50 %.

Mais la plupart des auteurs français pensent avec MERGER, que la môle joue un rôle prépondérant, voire exclusif : toute tumeur trophoblastique maligne succéderait à un placenta pathologique ayant subi d'une façon plus ou moins évidente, une transformation molaire.
MERGER insiste sur les dégénérescences DISCRETES ou MICROSCOPIQUES des villosités, MEME APRES AVORTEMENT SIMPLE ou ACCOUCHEMENT BANAL.
Cet auteur n'a pas connaissance, depuis 20 ans, de chorio-carcinome utérin rigoureusement observé qui n'ait pas été d'origine molaire.

LA CONSEQUENCE PRATIQUE de tous ces faits, c'est que TOUT PLACENTA doit être minutieusement examiné à la recherche d'une môle, même partielle, et comme il existe des môles microscopiques susceptibles de passer inaperçues à l'examen macroscopique, "la règle est d'envoyer à l'histologiste tout placenta provenant d'avortement volontaire ou spontané, d'accouchement prématuré et d'accouchement à terme chez une femme qui a des antécédents de môle" (A.J.BRET) .

C'est grâce à l'application d'une règle aussi stricte que M.BRET a pu déceler 2 cas de dégénérescence molaire dont l'un devait évoluer en chorio-carcinome.

Ainsi, la môle étant reconnue, le problème qui se posera est celui du dépistage précoce d'une éventuelle évolution maligne.

Nous reviendrons sur cette question, mais auparavant nous voudrions discuter l'intérêt et la valeur de l'examen histologique de la môle dans la détermination du pronostic.

L'EXAMEN HISTOLOGIQUE DE LA MOLE, ne peut-il, dès ce stade, déterminer des éléments qui feraient craindre une évolution maligne ?
En d'autres termes, peut-on, par l'histologie, fixer le pronostic des môles ?

C'est une question qui depuis longtemps préoccupe et passionne les histologistes, mais qui, malgré tous les travaux effectués, cherche encore aujourd'hui sa réponse.

Il est vrai que le problème de la dégénérescence des môles est le plus difficile de toute l'anatomie pathologique.

1 - Les constatations de l'examen histologique de la môle.

Nous savons que la vésicule môlaire typique, dite bénigne, est recouverte d'un trophoblaste mince et aplati. Or, les tumeurs trophoblastiques malignes sont essentiellement constituées, voire uniquement, pour le chorio-carcinome, d'éléments trophoblastiques. C'est donc à l'aspect du trophoblaste et non à celui de la vésicule môlaire qu'est attachée la malignité potentielle de la môle.

La prolifération trophoblastique des môles est variable d'un cas à l'autre et doit être mentionnée par l'histologiste dans son compte-rendu.

Mais cette appréciation n'est pas toujours aisée, NOVAK l'a souligné; les villosités molaires ont un aspect très différent selon la zone du prélèvement et de la coupe. Il est donc nécessaire d'étudier une môle en ses différents points pour se faire une opinion exacte de l'activité prolifératrice de son revêtement.

Lorsque celui-ci est hypertrophique, dense et surtout exubérant, poussant des ramifications dans l'espace intervésiculaire, la suspicion est très forte. Le doute est d'autant plus affirmé qu'il existe des anomalies cellulaires intrinsèques : anomalies de taille des cellules, noyaux monstrueux, atypies nucléolaires et vacuolaires, activité mitotique forcée, prédominance du cytotrophoblaste sur le syncytiotrophoblaste.

Se basant sur ces éléments, MERGER en France, HERTIG, SHELDON, MANSELL aux Etats-Unis ont tenté de classer les môles en degrés allant de la forme surement bénigne à la forme à potentialité maligne la plus accentuée.

HERTIG et SHELDON, en 1947, distinguaient six possibilités ainsi classées :

- môle bénigne
- môle probablement bénigne,
- môle bénigne possible,
- môle maligne possible,
- môle probablement maligne,
- môle maligne.

Cette "souplesse" paraissait indispensable pour encadrer la diversité des cas intermédiaires ou simplement douteux.

Plus tard, HERTIG et MANSELL ramenèrent la classification à trois grades :

- grade I : môle apparemment bénigne (hyperplasie trophoblastique légère ou absente).

- grade II : môle partiellement maligne (hyperplasie légère ou modérée avec, parfois, une discrète anaplasie).

- grade III: môle apparemment maligne (anaplasie marquée avec hyperplasie accusée, croissance trophoblastique parfois exubérante quoique l'activité mitotique reste variable et modérée).

2 - Malheureusement, et les auteurs eux-mêmes le constatèrent, <u>l'absence de corrélation entre les aspects histologiques et les évolutions cliniques est fréquente</u> :

- des môles théoriquement bénignes ont donné des greffes viscérales proliférantes de type néoplasique,

- d'autres, théoriquement malignes ont évolué sans le moindre accident.

<u>Peut-on donner une explication qui permette de comprendre ces apparentes discordances</u> ?

Nous emprunterons les arguments et le raisonnement de M.BRET (1,2,3).

a) Cas des môles histologiquement suspectes non suivies d'évolution maligne.

Selon M.BRET, il nous faut nous reporter à d'autres chapitres de la pathologie cancéreuse et en particulier à celui du cancer du col utérin au stade 0.

Il faut admettre, dans les cas de môles suspectes ou malignes, que le tissu trophoblastique est susceptible d'être évacué intégralement soit au cours de l'avortement, soit après curetage, et de rendre ainsi à l'utérus son intégrité. L'évolution se fera alors vers la guérison complète.

Cette malignité localisée n'est pas le propre de la môle, mais de toutes les néoplasies dites "in situ", en particulier du cancer intra-épithélial du col. C'est aussi le propre de certaines malignités "encloses" comme la malignité de certains kystes de l'ovaire qui sont de véritables épithéliomas susceptibles de guérir parfaitement par une ablation économique. Ainsi donc, lorsque le trophoblaste d'aspect malin n'a pas franchi la barrière musculaire et qu'il peut être extrait en totalité, nous pouvons dire que la môle suspecte reste en état de malignité enclose ou mieux, in situ et seulement potentielle.

b) Cas des môles d'aspect histologique bénin suivies d'évolution maligne.

Ces faits paraissent devoir s'expliquer par une greffe précoce de tissu trophoblastique dans le muscle utérin ou par sa migration donnant des métastases à distance avant l'avortement, pendant la phase gravidique.

Nous refusons donc d'admettre que le trophoblaste devient progressivement malin, qu'il dégénère, comme on l'affirme généralement, mais par contre, nous défendons le CARACTERE PRIMITIF, dès la conception, du potentiel malin trophoblastique.

Les cas de môle donnant naissance à des chorio-épithéliomes seraient donc ceux qui ont d'emblée une malignité primitive et qui peut diffuser dès la conception.

En faveur de cette hypothèse plaident l'existence de métastases pulmonaires déjà présentes lors de l'avortement môlaire, l'existence de chorio-carcinome découvert sur pièce d'hystérectomie après perforation par curetage pour évacuation d'un oeuf mort (Fotitich) ou l'existence de chorio-carcinome concomitant avec une grossesse, surtout lorsqu'il s'accompagne de métastases chez le foetus (BUCKELL et OWEN; ETON et Coll; DAAMEN et Coll.).

EN CONCLUSION

Il paraît très difficile, par le seul examen histologique de la môle ou des débris môlaires recueillis par curetage, d'établir un pronostic. Cet examen en effet, définit les caractères morphologiques du trophoblaste mais il est impuissant à affirmer ou infirmer l'envahissement musculaire, élément dynamique qui est le propre des tumeurs malignes.

Ainsi, le seul moyen d'établir un diagnostic de malignité serait-il de pratiquer l'examen de l'utérus entier, ce qui conduirait à enlever inutilement de nombreux utérus, tout en risquant par ailleurs, devant un utérus sain, de laisser passer inaperçues, comme nous l'avons vu, des lésions trophoblastiques extra-génitales en apparence primitives.

Mais quelles que soient les critiques qu'on puisse adresser à la valeur de l'examen histologique de la môle dans la détermination du pronostic, "un fait fondamental doit être retenu, c'est que, devant un diagnostic de malignité caractérisée, ce qui compte, c'est moins l'aspect alarmant des proliférations trophoblastiques constatées, que la possibilité, pour ces végétations, d'avoir déjà envahi le muscle utérin ou d'avoir migré à distance" (A.J. BRET).

Cette notion est d'importance à un moment où de nouvelles médications paraissent capables, tout en évitant un acte chirurgical mutilateur, d'améliorer le pronostic d'une affection aussi redoutable, considérée jusqu'à présent comme inexorablement mortelle : EWING ne disait-il pas que seule l'issue fatale est le diagnostic formel de la maladie.

Or, cette assertion ne doit plus avoir cours aujourd'hui, "nous sommes en effet convaincus, actuellement, qu'une attitude logique de dépistage, dès l'épisode môlaire et le recours au moindre doute, à la chimiothérapie anti-cancéreuse sont de nature à améliorer le pronostic du chorio-carcinome. Mais à notre avis, étant donné les dangers non négligeables auxquels exposent les antimétabolites, le traitement n'est indiqué qu'à partir du moment où le diagnostic de chorio-carcinome repose sur des arguments valables.(A.J.BRET).

Quels sont les moyens de dépistage précoce de l'évolution maligne, quels sont les "arguments valables" qui autorisent à entreprendre un traitement actif, c'est ce que nous allons maintenant étudier.

INTERETS DES EXAMENS GYNECOLOGIQUES

DANS LA SURVEILLANCE DES SUITES DE MOLE.

Si les manifestations cliniques auxquelles on s'attachait beaucoup autrefois, et l'examen physique, peuvent avoir quelques significations, en fait, le diagnostic précoce d'évolution maligne ne peut être affirmé qu'à l'aide des examens complémentaires.

1 - Le dosage des prolans :

C'est l'examen fondamental, essentiel, celui dont on peut attendre les arguments les plus probants.

Rappelons que l'hormone gonadotrope est secrétée par le cytotrophoblaste, c'est-à-dire la couche de Langhans de la villosité placentaire. Sa présence dans le sang et son élimination dans les urines traduisent donc l'existence dans l'organisme de tissu chorial en état d'activité secrétoire, mais ne reflètent pas la nature histologique de ce tissu, pas plus qu'elles ne dépendent de sa localisation.

Une notion est capitale : un seul taux n'a rigoureusement aucune valeur et la valeur absolue des chiffres, aucune signification. La seule chose qui compte, comme l'ont montré H. et M. HINGLAIS, c'est la courbe d'élimination des prolans, l'évolution progressive au cours des examens successifs, ceux-ci étant pratiqués régulièrement toutes les semaines au début.

Comment se présente la courbe de malignité dans les suites de môle ? Le taux est tout d'abord bas et se maintient plus ou moins en plateau, signant la persistance de tissu trophoblastique actif. Puis, après une période de 2 à 3 mois en moyenne, s'amorce une ascension rarement progressive, le plus souvent brutale.

C'est cette ascension, plus que la valeur absolue du taux des prolans qui est significative. D'ailleurs, les chiffres enregistrés dans les tumeurs trophoblastiques malignes sont toujours inférieurs à ceux observés au cours des môles actives.

Mais, comme l'ont montré MM.RIVIERE et CHASTRUSSE, la courbe d'excrétion hormonale elle-même, n'a pas de valeur absolue : une remontée lente et progressive, une élimination en plateau et même l'absence de prolanurie, ne doivent pas exclure le diagnostic de malignité.

En effet : (16 - 32)

- BREWER, dans 5 cas de chorio-carcinomes sur 20, n'a pas retrouvé de gonadotrophines.

- SCHUGT mentionne 1 cas de chorio-carcinome avec métastase pulmonaire où tous les dosages sont restés nuls.

- SALISBURY et GLASGOW, pendant 18 mois de surveillance biologique d'un chorio-carcinome ne constatent aucune positivité aux réactions d'Ascheim-Zondek.

- SUREAU et HUGUIER rappellent, à la Table Ronde sur le chorio-carcinome, l'existence de chorio-carcinomes mortels avec des taux d'hormone gonadotrope normaux.

- A.SISON souligne les taux très abaissés de prolanurie dans les chorio-carcinomes extra-utérins en apparence primitifs ou se révélant très tardivement après la môle.

Mais le fait qu'aient été décrits des chorio-carcinomes avec des taux de prolans très abaissés, s'il ne doit pas aller contre la valeur d'une méthode qui a fait ses preuves, justifie l'importance du recours à tous les examens complémentaires susceptibles d'apporter leur aide au diagnostic.

Avant de passer en revue ces examens, nous devons faire ici une place particulière au COUPLAGE dosage des prolans-curetage. C'est ce que M.BRET appelle le "curetage secondaire".

L'intérêt de ce curetage secondaire c'est d'abréger le délai qui sépare le moment où la môle est expulsée ou reconnue, de celui où le chorio-carcinome peut-être affirmé.
Il permet, en effet, d'assurer l'évacuation complète d'éventuels résidus bénins ou malins et, ainsi, de faire plus rapidement, par l'étude de la courbe des prolans, la preuve du chorio-carcinome : la persistance ou "a fortiori" la réascension des prolans, même à un taux faible, doit faire craindre la possibilité d'un foyer intra-mural ou extra-génital et inciter à entreprendre immédiatement une thérapeutique active.

Dans le Service, nous faisons systématiquement ce curetage sous ocytociques et antibiotiques 8 jours après l'expulsion de la môle.

2 - Les frottis vaginaux et endométriaux

L'étude de la cytologie génitale a une grande valeur, mais les renseignements qu'elle fournit sont inconstants.

En effet, la tumeur trophoblastique peut siéger intra-muros, surtout au début et dans ce cas, les frottis ne ramènent aucune cellule pathologique. D'autre part, les cellules trophoblastiques se rencontrent encore normalement un mois ou un mois et demi après l'expulsion de la môle même bénigne.

Ces cellules ont un aspect morphologique difficile à distinguer de celui des cellules malignes, mais la présence de monstruosités nucléaires, d'anomalies cellulaires, de mitoses atypiques est un argument en faveur du chorio-carcinome.

3 - L'hystérographie (4,16,25).

On lui reproche d'avoir pu être la source de dissémination néoplasique, d'avoir provoqué des micro-embolies cellulaires, des infections... Ces faits sont vraisemblables, aussi des précautions doivent-elles être prises pour réaliser cet examen d'un grand intérêt : couverture antibiotique, préhension atraumatique du col par ventouse, faible pression d'injection du liquide de contraste.

C'est sur les clichés de début de réplétion ou d'évacuation que l'hystérographie peut montrer des images pathologiques caractérisées par :

- leur fixité,
- leur localisation au niveau du fond, d'une corne ou d'un bord,
- leur morphologie qui réalise "une image lacunaire ou d'amputation dont les bords festonnés n'ont ni la netteté des myomes, ni l'aspect marécageux des épithéliomas". (A.J.BRET).

Pour MM.RIVIERE et CHASTRUSSE, une simple rigidité d'un bord ou même une atonie localisée ont la même valeur. Ces aspects, en rapport avec une lésion intra-murale ou déjà intra-cavitaire qui soulève la muqueuse utérine, sans être pathognomoniques, ont au moins le mérite de guider le curetage biopsique.

4 - Le curetage biopsique

Pratiqué avec les mêmes précautions que l'hystérographie et parfois guidé par elle, il est le seul examen qui devrait permettre de donner la preuve histologique, en mettant en évidence les rapports du trophoblaste avec le myomètre. Malheureusement, la présence de débris nécrotiques et hémorragiques dans les prélèvements rend l'interprétation difficile.

Cependant la découverte de quelques vésicules recouvertes d'un trophoblaste bourgeonnant doit être un signe de suspicion de même que certains aspects histologiques dits "indirects" : effet décidual intense, images d'Arias Stella (rencontrées dans 25 % des cas pour BREWER).

D'autre part, la présence de villosités n'est pas un critère absolu, comme on l'avait cru, de bénignité et les extensions vasculaires ne sont pas, elles, un critère formel de malignité puisque le trophoblaste normal présente une tendance naturelle à pénétrer dans les cavités vasculaires.

Enfin, nous le répétons, le siège intra-mural fréquent, au début, des noyaux tumoraux diminue la valeur du curetage biopsique.

EN CONCLUSION

Nous pouvons dire que l'intérêt des examens gynécologiques, quelle que soit leur valeur propre, ne fait aucun doute et la connaissance des lésions intra-murales ou extra-génitales que les examens utérins ne peuvent pas révéler fait tout particulièrement l'intérêt diagnostique des dosages hormonaux.

La valeur de ces examens est d'autant plus grande qu'ils sont effectués plus précocément après le partum ou l'abortum, permettant alors sinon l'affirmation d'un diagnostic formel, au moins, en cas de doute justifié, l'institution d'un traitement dont on sait que les chances de succès sont directement proportionnelles à la précocité de la mise en oeuvre.

DISCUSSION DIAGNOSTIQUE

Elle se présente au stade post-thérapeutique, c'est à dire au moment où la malade a subi deux exérèses chirurgicales et se trouve sous l'effet d'une chimiothérapie active.

Le problème est donc tout à fait particulier, car il n'existe qu'un seul élément diagnostique préthérapeutique : l'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires et aucun argument évolutif (clinique et biologique), l'évolution immédiate spontanée étant forcément faussée par la thérapeutique chimique.

Ceci montre déjà toute l'importance que prend l'examen anatomo-pathologique dans la discussion diagnostique et naturellement, dans la détermination de l'attitude thérapeutique.

A - S'AGIT-IL D'UN CHORIO-CARCINOME ?

ou plus précisément de métastases de chorio-carcinome ?

I - Caractères habituels des métastases de chorio-carcinome

1) Généralités (4,5,16)

Les métastases constituent la complication évolutive naturelle des chorio-carcinomes.

Elles apparaissent généralement rapidement après la tumeur utérine, le plus souvent avant 6 mois. Parfois, elles surviennent en même temps que le cancer et c'est la raison pour laquelle il faut les rechercher dès que le diagnostic est posé ou même seulement suspecté. La dissémination se fait par voie hématogène, très exceptionnellement lymphatique et explique les différentes localisations. Parmi celles-ci, le poumon est l'organe le plus fréquemment atteint, le vagin vient ensuite, puis le cerveau et le foie. Mais tous les organes peuvent être atteints : rein, rate, organes pelviens, etc...

2) Anatomie pathologique

a) Macroscopiquement : (14,27,33)

Toutes ces métastases sont plus ou moins sphériques, apparemment bien circonscrites, elles donnent l'impression d'hématomes anciens et enkystés et se signalent par leur caractère nécrotico-hémorragique extrêmement accusé. C'est le "nodule hématique".

Lorsqu'elles siègent au voisinage de la capsule d'un viscère, elles la soulèvent et peuvent la rompre avec pour conséquence, une hémorragie profuse.

b) Microscopiquement (12,14,28,33)

Comme la tumeur utérine, elles sont constituées essentiellement d'éléments épithéliaux et n'ont pas de stroma; mais elles sont souvent plus organoïdes et présentent parfois des pseudo-villosités.

Dans les veines, les cellules de Langhans s'ordonnent en cordons plus ou moins larges en marge desquels le syncytium forme un revêtement plus ou moins continu. L'aspect de ces cordons rappelle celui d'une villosité dépourvue d'axe conjonctivo-vasculaire.

3) Etude biologique

a) Dosage des prolans (4,15,16,28)

Le plus souvent les métastases se dénoncent biologiquement avant de le faire cliniquement, aussi, le dosage des prolans est-il pour tous les auteurs, l'examen majeur de la surveillance post-opératoire.

Pour M.BRET, l'intérêt de ce dosage est triple, en effet :

1 - la persistance de prolans décelables biologiquement dénonce la poursuite du processus évolutif.

2 - La remontée des taux annonce toujours l'apparition de diverses métastases : dans ce cas d'ailleurs, le taux n'est pas forcément très élevé.

3 - La persistance d'un taux bas est certainement le meilleur élément du pronostic, mais tant qu'il y a taux de prolans décelable, le danger persiste.

Pour SMALBRAAK (28), les exceptions à ces règles paraissent rarissimes.

b) Dosage des F.S.H. (4)

L'expérience que nous avons de ce dosage dans le Service est très limitée, cependant, il semble qu'on puisse accorder à cet examen une assez grande valeur pronostique, et ce, surtout dans les cas où le taux des prolans est bas, mais ne donne pas une sécurité absolue.
En effet, le dosage des F.S.H. a été régulièrement effectué chez 5 malades atteintes de chorio-carcinomes traités chirurgicalement. Quatre de ces malades dont le taux des F.S.H. était supérieur à 100 U.S. sont mortes. Seule, celle dont le taux est toujours resté inférieur à 20 U.S. est encore en vie 4 ans plus tard.

Nous considérons donc comme relativement important ce dosage dans la surveillance des suites de chorio-carcinome, en fixant le seuil dangereux à 100 U.S.

4 - Etude clinique

a) Des métastases pulmonaires (2,3,4,7,30,33)

Généralement multiples, les métastases pulmonaires ont une expression clinique variable :

1 - parfois il s'agit de signes fonctionnels : dyspnée, point de côté, hémoptysie ...

2 - mais le plus souvent, elles sont cliniquement latentes et seulement reconnues par l'examen radiologique systématique.

Les aspects radiologiques sont variables :

- image en "lacher de ballons" : c'est l'image typique habituelle, constituée d'une multitude d'opacités arrondies, d'un diamètre variant de 1 à 3 cm, de densité homogène, réparties sans systématisation dans les deux champs pulmonaires.

- aspect floconneux, avec de petites opacités peu contrastées, mal définies, quelquefois difficiles à mettre en évidence.

- beaucoup plus rarement, la métastase est unique et se présente alors comme une opacité dense, arrondie, à contours nets. Isolée du contexte gynécologique, elle pose alors le diagnostic des images rondes intra-parenchymateuses pulmonaires.
Nous étudierons dans un chapitre spécial ces lésions qui forment une variété particulière de chorio-carcinomes pulmonaires (18).

b) Des métastases spléniques

Ces métastases entrent dans le groupe des lésions qui ne sont, le plus souvent, que des découvertes préagoniques ou nécropsiques. Elles ne donnent en général aucun signe mais peuvent être, parfois, à l'origine d'un syndrome gravissime d'hémorragie interne.

5 - Evolution

L'apparition des métastases signe habituellement une évolution irrémédiable vers la mort (2,3,4,6,10,16,21,28).

- pour NOVAK, la mortalité atteint 95,62 % (2 survies pour 41 cas de métastases pulmonaires).

- pour PARK et LEES, elle atteint 93 % (263 morts pour 295 cas de chorio-carcinomes gestationnels compliqués de métastases).

- pour BREWER, 84 % (14 survies pour 88 cas).

- Mais HERTZ, ROSS et LIPSETT rapportèrent un taux de 60 % de rémission dans une étude de 75 cas de chorio-carcinomes métastatiques traités par chimiothérapie (essentiellement Méthotrexate). Ils conclurent que cette rémission pourrait atteindre au moins 95 %.

- MANAHAN, MANUEL LIMSON et ABAD rapportèrent un taux de 50 % de survie chez 24 patientes ayant un chorio-carcinome métastatique traité par Méthotrexate.

Il est donc manifeste que l'évolution des chorio-carcinomes métastatiques ne suit plus le cours irrémédiablement fatal qu'on lui connaissait avant les traitements chimiques, de même d'ailleurs, que les chorio-carcinomes utérins.

Nous voyons ainsi l'incidence "soustrayante" sur la détermination du diagnostic que peut avoir la mise en oeuvre de la chimiothérapie quand le diagnostic est suspecté mais non encore affirmé.

II - Les chorio-carcinomes pulmonaires en apparence primitifs

Comme l'ont formulé LE BRIGAND et MERLIER (18), il importe de distinguer deux grandes variétés de chorio-épithéliomes pulmonaires:

1 - Les premiers surviennent au cours ou au décours de l'évolution d'un chorio-épithéliome utérin : ce sont donc des métastases et leur apparition signe, en général, un pronostic fatal à brève échéance.

2 - Les seconds surviennent à distance de l'épisode génital initial, ils sont en apparence primitifs et leur caractère d'isolement les rend accessibles à l'exérèse chirurgicale.
C'est ainsi que, sur 16 cas publiés en 1961, six survies tardives étaient connues, justifiant les tentatives chirurgicales.
Toutefois le traitement de ces formes pose au clinicien un problème difficile :

- faut-il systématiquement associer à l'exérèse pulmonaire une hystérectomie puisque, jusqu'ici, sur les utérus extirpés, il n'a jamais été retrouvé de chorio-carcinomes ?

- d'autre part, en conservant l'utérus, ne risque-t-on pas de laisser évoluer une tumeur passés jusqu'alors inaperçue ?

La plupart des auteurs, jusqu'à maintenant, ont associé les deux exérèses, comme le conseillaient NOVAK aux U.S.A. et DELARUE en France.

Mais LATARGET et GALY ont accepté de rester conservateurs dans le cas d'une malade qui a subi une lobectomie supérieure et cette femme, trois ans plus tard, est toujours bien portante.

Quelle attitude donc adopter ?

A la suite des communications et des discussions qui ont eu lieu à la Société de Pathologie Respiratoire, il semble qu'on puisse orienter la décision en se basant sur les explorations utérines :

- si l'utérus semble pathologique, il faut l'enlever sans hésiter.

- si l'utérus semble absolument normal, il faut se guider sur la courbe de la prolanurie :

. La chute du taux des prolans après l'exérèse pulmonaire autorise à conserver l'utérus,

. la persistance d'une prolanurie anormale indique l'hystérectomie.

L'échec, en général, est dû soit à des récidives thoraciques, soit à la survenue de métastases hépatiques ou cérébrales.

III - Discussion proprement dite : s'agit-il de métastases de chorio-carcinome ?

Pour répondre à cette question, nous allons comparer les données de notre observation aux éléments que nous venons d'étudier concernant les métastases de chorio-carcinomes.

Dans un premier châpitre, nous retiendrons les arguments "contre", dans un second, les arguments "pour" le diagnostic de chorio-carcinome.

1 - Arguments contre le diagnostic de chorio-carcinome

a) Arguments histologiques :

Il existe, sur les coupes, des villosités d'aspect normal. Cette présence est souvent considérée comme un signe de bénignité. NOVAK lui-même disait que la persistance de villosités bien caractérisées est exceptionnelle dans les chorio-carcinomes.

Mais en matière de chorio-carcinome les paradoxes sont nombreux et les exceptions ne sont pas faites pour confirmer les règles. C'est pourquoi, avec M.BRET, nous pensons que la notion de bénignité reposant sur la présence de villosités normales est périmée. "...d'ailleurs, NOVAK lui-même, après l'examen d'une de nos pièces qui comportait des villosités d'aspect normal a confirmé le diagnostic de chorio-carcinome et la malade est morte de métastases pulmonaires et cérébrales".

b) Arguments biologiques :

1) Le dosage des prolans

Dans notre observation, le taux de la prolanurie est toujours resté très bas, mais les dosages ont été entrepris après l'exérèse pulmonaire alors que la malade était sous traitement anti-mitotique. Seuls les deux premiers dosages avaient pu être faits entre temps. Il est donc difficile de faire de ces examens, un élément diagnostique, cependant, nous pouvons en faire un argument pronostique et en l'occurence de bon pronostic. Néanmoins, et c'est là un autre paradoxe du chorio-carcinome, il existe, nous l'avons vu, de telles tumeurs qui ne s'accompagnent pas de prolanurie élevée.

2) Le dosage des F.S.H.

Les taux de F.S.H. trouvés chez notre malade n'ont jamais atteints 100 U.S.; une fois ils furent positifs à 80 U.S., mais redevinrent rapidement négatifs à 40 U.S. Ces chiffres paraissent donc en faveur d'un bon pronostic, mais ne permettent pas de tirer une conclusion quant au diagnostic.

c) Arguments évolutifs

Actuellement, tant au point de vue clinique que biologique et radiologique, l'évolution paraît bonne, mais le traitement chimiothérapique post-opératoire a pu avoir une incidence heureuse sur cette évolution qu'il est par conséquent difficile de considérer comme un argument en faveur de la nature bénigne des lésions.

d) En conclusion,

tous ces arguments n'apportent qu'une fragile opposition au diagnostic du chorio-carcinome et aucun d'eux ne peut formellement l'éliminer.

2 - En faveur du diagnostic de chorio-carcinome :

Un seul élément, c'est le résultat de l'examen anatomo-pathologique de la lésion splénique.

Macroscopiquement, on trouve le "nodule hématique".
Il apparaît, rétrospectivement, très semblable à d'autres nodules métastatiques déjà constatés dans le Service lors d'intervention pour chorio-carcinomes ou lors de nécropsies de femmes mortes de chorio-carcinomes.

En outre, l'aspect d'hématome enkysté est retrouvé, et le caractère nécrotico-hémorragique de la lésion souligné.

Microscopiquement, deux arguments sont à retenir :

. la prolifération trophoblastique importante de certaines villosités avec des images cytologiques anormales.

. la localisation intra-vasculaire de certaines de ces villosités qui manifestent leur agressivité pour la paroi vasculaire.

Si ces arguments, en faveur de la nature maligne ne permettent pas de porter le diagnostic formel de chorio-carcinome, ce diagnostic peut être d'autant plus soutenu que, sur le plan clinique le caractère bipôlaire des lésions et leurs manifestations hémorragiques traduisent un potentiel évolutif certain.

3 - EN CONCLUSION, pouvons-nous dire que notre malade a présenté un chorio-carcinome ?

L'antécédent d'avortement môlaire probable, les manifestations cliniques, le siège splénique et pulmonaire des lésions, l'aspect alarmant de l'examen histo-pathologique de la rate sont autant d'éléments en faveur d'un tel diagnostic, mais ne peuvent, bien entendu, suffire à l'affirmer.

Le fait que la lésion pulmonaire ait été unique, au niveau des poumons, peut la faire rentrer dans la catégorie des chorio-carcinomes apparemment primitifs et chirurgicalement vulnérables. La même hypothèse pourrait être faite pour la lésion splénique, et l'on pourrait admettre que la chute totale des prolans est un élément de bon pronostic, de même que le taux bas des F.S.H.

Autrement dit, nous serions, au moment où les bilans sont entrepris pour établir le diagnostic, dans un état post-opératoire de guérison apparente : la splénectomie et l'exérèse pulmonaire auraient extirpé les deux foyers tumoraux, aucune trace hormonale ne subsiste, la malade peut être considérée comme guérie.

Cette hypothèse est vraisemblable si l'on admet que les métastases splénique et pulmonaire sont apparues très précocément avant l'épisode abortif et que l'avortement a entraîné l'expulsion totale de la môle. Dans ce cas, le diagnostic ne peut être fait que par l'examen anatomo-pathologique des pièces opératoires. Nous avons vu les conclusions de cet examen, elles ne tranchent pas la question. Par conséquent, dans l'éventualité où nous sommes placés, le diagnostic de chorio-carcinome restera une hypothèse que seule une évolution défavorable, malgré le traitement, pourrait, à postériori, venir confirmer.

B - SI LE DIAGNOSTIC DE CHORIO-CARCINOME N'EST PAS RETENU, DE QUOI PEUT-IL S'AGIR ?

I - Avant d'aborder la discussion nous voudrions réserver une place à l'étude de la migration trophoblastique et à ses conséquences lors de la grossesse normale, de la grossesse molaire et des tumeurs trophoblastiques dites bénignes.

a) Historique

C'est à SCHMORL que nous devons la première découverte, en 1893, de tissu trophoblastique dans les poumons d'une femme morte d'éclampsie et les premiers travaux importants concernant l'étude de la migration du trophoblaste.

SCHMORL (7) avait ainsi pu établir, en 1904, après la nécropsie de 158 femmes mortes au cours de grossesse ou à l'accouchement, que dans 80 % des cas, il existait des éléments trophoblastiques dans les poumons. Parmi ces 158 femmes, certaines avaient fait un avortement molaire et dans ces cas seulement, les éléments trophoblastiques présentaient des proliférations.

A la suite de ces travaux on pensait que la présence de trophoblaste dans les poumons devait être en rapport avec des lésions métastatiques de chorio-carcinome car on ne retrouvait pas d'éléments trophoblastiques dans les poumons de femmes mortes en cours de grossesse pour des raisons diverses n'ayant aucun rapport avec la gravidité.

L'existence de métastases de tumeur trophoblastique bénigne n'était donc pas admise et pourtant : (5,15,30,35)

- FLEISHMAN, en 1905, rapportait 7 cas de patientes qui avaient eu des tumeurs trophoblastiques avec métastases pulmonaires et qui guérissent.

- SCHMAUCH, en 1907, rapporte 13 cas de métastases vaginales prouvées histologiquement après biopsie chez des patientes ayant présenté "une maladie trophoblastique bénigne".

- NATTAN-LARRIER, au début du siècle, démontra que la migration trophoblastique pouvait exister au niveau des poumons, même dans les grossesses normales.

- H. et M. HINGLAIS écrivaient (15) en 1952, que l'essaimage métastatique du tissu chorial n'est pas l'apanage d'une certaine forme maligne spéciale de ce tissu... Le tissu dit bénin essaime tout comme le tissu dit malin... Tout placenta molaire, quelles que doivent être ses séquelles ultérieures est par nature source de métastases...

- NOVAK et SEAH (30), en 1954, devaient formuler : "si le tissu trophoblastique normal peut-être déporté aux poumons, il n'y a pas de raison pour qu'une dissémination identique ne puisse pas se produire avec le chorio-adénome destruens ou la môle bénigne et il n'y a plus aucun doute sur cette possibilité".

- DOUGLAS et ses Collaborateurs (35), en 1959, découvrent à la laparotomie au cours d'une grossesse normale, une embolie placentaire dans la veine cave inférieure. Cette migration d'éléments trophoblastiques dans le courant sanguin leur paraît être un processus normal au cours de la grossesse en dehors même de complications et de circonstances entraînant la mort de la mère.

- WAGNER et Coll. (5,35), en 1964, montraient que les migrations trophoblastiques se produisent aussi bien au cours de la grossesse normale que de la grossesse molaire, mais plus particulièrement lorsqu'il y a des altérations mécaniques de l'utérus.

- TUNEYUKI MORITA (35) en 1965, effectua des travaux dont les conclusions rejoignent celles de WAGNER : il lui paraît indiscutable que toute agression mécanique au niveau de la zone d'insertion du placenta augmente la fréquence et l'importance du passage des cellules trophoblastiques dans la circulation maternelle. Et cette fréquence est encore accrue lorsqu'il s'agit de placenta molaire.

AINSI :

1 - La migration de cellules trophoblastiques au cours de la grossesse paraît être un fait habituel et banal que le pouvoir histolytique de la villosité choriale, particulièrement orienté vers les vaisseaux maternels peut expliquer.

En effet, à partir des vaisseaux ouverts au niveau de l'aire placentaire peuvent se produire des migrations de fragments villositaires, voire de villosités entières qui iront siéger dans les points les plus divers de l'organisme et en particulier aux poumons.

2 - La migration peut se produire plus facilement encore lors de grossesse molaire puisque le potentiel angioclasique du trophoblaste est accru et que la môle est une forme d'agression mécanique de la zone d'insertion placentaire.

b) Devenir des éléments trophoblastiques embolisés, leur comportement, les manifestations cliniques qu'ils entrainent.

Deux facteurs essentiels déterminent le devenir des éléments migrateurs et leurs manifestations, ce sont :

- le volume,
- la nature histologique.

1 - Le volume (7,11,35)

a) Lors de grossesse normale, les éléments trophoblastiques entraînés dans le courant sanguin se présentent comme un matériel emboligène banal de volume très réduit qui n'entraîne aucun effet malencontreux et disparaît invariablement spontanément.

Leur destruction se ferait au niveau du foie et des poumons (VEIT) par un processus encore mal connu ; cependant, il semble logique d'admettre, et c'est là une opinion répandue depuis longtemps déjà, qu'il existe une réaction immunitaire de défense de l'organisme maternel contre les cellules trophoblastiques. Ces cellules, en effet, proviennent de la greffe d'un tissu étranger à la mère car l'oeuf reçoit son patrimoine génétique pour moitié de la mère et pour moitié du père. Il s'agirait donc d'un problème typique de relation hôte-donneur (22).

Mais il peut arriver, exceptionnellement, que les éléments embolisés soient en quantité suffisante pour entraîner l'obstruction mécanique ou réflexe d'un vaisseau et être ainsi la cause d'accidents graves, en particulier d'embolies pulmonaires.

b) Quand il s'agit de môle simple,

la migration de tissu trophoblastique et même de villosités passe habituellement inaperçue. Cependant des manifestations cliniques et surtout radiologiques ont été rapportées, mais cela dans des proportions extrêmement faibles.

Alors que (30) HERTIG et SHELDON, en 1947, sur une série de 195 môles ne mentionnaient aucun cas de métastase, NOVAK et SEAH, en 1954, en rapportaient 6 cas sur 120 môles; TIEN SUEH P'ING, en 1956, sur 128 cas de môles, signale 16 hémoptysies avec image thoracique normale; DELES, en 1957, rapporte 1 cas dramatique de métastases multiples sur 81 môles : COPPLESON sur 64 cas de môles signale 5 cas de métastases pulmonaires dont trois eurent une expression purement clinique : crachats sanglants, et deux, une expression seulement radiologique. En 1959, A.SISON, sur 155 môles rapporte un seul cas de métastases pulmonaires qui se manifesta par des crachats hémoptoïques.

Le siège de ces lésions métastatiques est essentiellement pulmonaire et leur expression clinique ou radiologique peut s'expliquer par deux processus :

- si l'embole est d'un volume suffisant, il peut déterminer, au niveau du filtre pulmonaire, un foyer trophoblastique qui s'enkyste, dégénère et finit par disparaître. (23).

A un degré de plus, la môle hydatiforme a pu être la cause de mort par embolie pulmonaire massive de tissu trophoblastique (TROTTER et TIECHE).

- Les éléments trophoblastiques peuvent encore, lorsqu'ils arrivent au poumon chargés de leur potentiel résiduel d'activité, et malgré leur inaptitude à se multiplier, causer, avant de régresser et disparaître, des nécroses et des hémorragies qui entraineront plus tard, une réaction de fibrose. (7).

Exceptionnellement, le siège des métastases est extra-pulmonaire.
Tel est le cas rapporté par NOVAK et SEAH où, après la môle, sont apparues des métastases à la fois pulmonaires, vaginales et fémorales. DINH-DE et MINH ont rapporté, eux, un cas de môle avec métastase uniquement vaginale.

Quel que soit le siège de la lésion et quel que soit son mode d'expression, elle régresse pratiquement toujours, soit spontanément, soit après radiothérapie.

Dans des cas rarissimes cependant, l'évolution se fit vers la mort. Tel est le cas de l'observation rapportée par DELES, concernant une femme qui, après avoir évacué une môle simple présenta une métastase pulmonaire qui fut extraite chirurgicalement et dont l'examen histologique confirma le diagnostic de môle simple. Cependant, la malade mourut d'une métastase vertébrale et la biopsie effectuée post-mortem, montra qu'il s'agissait encore d'une môle simple.

HOU PAU CHIANG a rapporté un cas de môle simple avec métastase pulmonaire ayant entraîné la mort un an après l'expulsion de la môle.

LIPP, KINDSCHI et SCHMITZ ont également rapporté un cas de mort par embolies trophoblastiques d'une môle bénigne.

Ces observations sont assez déroutantes et nous nous demandons si la nature histologique des éléments métastatiques n'était pas empreinte d'un certain potentiel de malignité malgré un aspect morphologique très rassurant.

2 - La nature histologique

a) Qu'il s'agisse de tissu bénin et nous retrouvons ce que nous venons de voir précédemment.

b) Mais si les éléments embolisés sont chargés d'un potentiel malin, les conséquences seront celles de la multiplication, de l'envahissement et de l'effraction des parois vasculaires.

Or, la nature du tissu chorial est si particulière qu'on peut se demander si la malignité qui s'exprime dans certaines formes de môles et en particulier le chorioadénome destruens, n'est pas la résultante de la vigueur d'absorption toute spéciale du tissu trophoblastique et de la défaillance du système immunitaire de défense de la mère.
Ainsi, d'un extrême à l'autre, il y aurait une progression sans hiatus interdisant toute systématisation, toute classification, avec, pour chaque cas, des possibilités de variation dans le temps, soit dans un sens, soit dans un autre.

Malgré tout, une classification existe, permettant d'insérer les métastases de tumeurs trophoblastiques bénignes dans deux groupes :

- les métastases de môle simple,
- les métastases de môle invasive ou maligne ou chorio-adénome destruens.

Nous avons vu les premières, nous allons voir les secondes (30).

Les métastases de chorio-adénome étaient considérées comme inexistantes par HERTIG et SHELDON, qui, en 1947, définissaient cette lésion comme une môle maligne envahissant le myomètre sans donner de métastases.

Mais NOVAK et SEAH, en 1954, rapportèrent 5 cas de C.A.D. avec métastases.

GREENE, en 1959, en rapporta 11 cas sur 42 C.A.D.

A.SISON, 10 cas sur 41 C.A.D.

WILSON, 9 cas sur 20 C.A.D.

Le pourcentage des tumeurs trophoblastiques bénignes s'accompagnant de métastases est donc beaucoup plus important pour le C.A.D. que pour la môle et ce fait provient sans doute du plus haut degré de prolifération trophoblastique et d'invasion vasculaire du C.A.D.

La distinction entre chorio-carcinome et chorio-adénome est extrêmement difficile à faire et le seul moyen d'y arriver est de pratiquer l'examen histologique de la lésion utérine.

En effet, rien ne distingue, sur le plan clinique, sur le plan physique, sur le plan biologique, ces deux types de tumeur. Et même pièce en main, la distinction est parfois très difficile à établir (3).

Le siège des métastases, comme pour le chorio-carcinome est essentiellement pulmonaire, mais le vagin, le foie et tous les viscères dépendant du système cave, en particulier, peuvent être atteints.

Cliniquement, les métastases se caractérisent, comme la lésion utérine, par leur pouvoir histolytique et leur tendance envahissante veineuse extrêmement marquée, d'où, en particulier, leur facilité à créer des hémoptysies en cas de localisation pulmonaire.

Parfois elles se manifestent par des crises de dyspnée, une douleur thoracique, un épanchement pleural. Mais souvent, ces lésions n'ont qu'une expression radiologique qui ne se distingue en rien des images de métastases de choriocarcinome.

L'évolution des métastases, après curetage ou hystérectomie se fait le plus souvent vers la régression, soit spontanément, soit après radiothérapie ou excision quand le siège le permet. Rarement, la métastase est cause de mort, certains auteurs cependant signalent des cas de mort par coeur-pulmonaire ou par localisation neurologique.

EN CONCLUSION nous pouvons dire que :

1 - Les éléments trophoblastiques migrateurs dépourvus de la faculté de se multiplier et se heurtant à des réactions défensives de l'organisme maternel, le plus souvent passent inaperçus et disparaissent.

2 - Malgré leur nature bénigne, les mêmes éléments peuvent entraîner des manifestations :

- par leur volume : embolie vasculaire et ses conséquences,
- par leur reliquat d'activité trophique avant de "mourir" : nécrose et hémorragie dont l'importance est liée à la masse emboligène et à sa localisation.

3 - D'autres éléments provenant de môle invasive ont la faculté de se multiplier, d'envahir, d'effondrer la paroi des vaisseaux; ils se comportent donc à la fois comme des agents emboligènes et comme des agents destructeurs. On les a distingués du chorio-carcinome en disant que leur malignité était essentiellement localisée à l'utérus. Or les métastases existent et de ce fait beaucoup d'auteurs aujourd'hui, les rassemblent dans un seul et même groupe : celui des tumeurs trophoblastiques malignes.

Nous insisterons donc ici pour conclure que, puisqu'on peut mourir avec du tissu de môle dite bénigne et qu'en fait ce qui importe c'est la vie, tout processus métastatique de quelque nature qu'il soit, doit être considéré comme une évolution maligne "clinique".

II - DISCUSSION

A partir des lésions trophoblastiques que nous venons de voir, pouvons-nous porter un diagnostic ?

1 - L'embolie placentaire au cours de la grossesse normale.

Il est évidemment impossible de retenir ce diagnostic car :

a) L'aspect histologique des villosités trouvées dans les lésions, s'il est parfois celui de villosités placentaires normales, est aussi souvent celui de villosités de type molaire simple et même de type malin avec prolifération trophoblastique, atypies cellulaires et nucléolaires et envahissement par ces éléments de la paroi vasculaire.

b) Les manifestations cliniques des lésions et leur bipolarité évoquent un processus expansif et ne correspondent pas seulement à des accidents emboliques.

c) La grossesse, enfin, même si elle n'était pas molaire, ne fut pas normale, puisqu'elle conduisit à un avortement précoce.

2 - L'embolie de tumeurs trophoblastiques bénignes.

a) La môle simple.

Même en acceptant que les accidents hémorragiques splénique et pulmonaire aient pu être causés par des éléments villositaires de môle bénigne, encore une fois les aspects histologiques des lésions excluent cette éventualité, et là, ce que nous retenons, ce n'est pas tant l'aspect prolifératif du revêtement trophoblastique des villosités ou l'anaplasie cellulaire, que l'effraction par ces éléments, des parois vasculaires.

b) La môle hydatiforme maligne ou chorioadénome destruens.

Nous abordons ici, nous semble-t-il, le véritable centre de la discussion.

En effet, comme nous l'avons vu, la distinction entre C.A.D. et chorio-carcinome est pratiquement impossible à faire tant que l'on n'a pas réalisé l'examen anatomo-pathologique minutieux de l'utérus.

Cet examen n'ayant pu être fait chez notre malade dont l'utérus n'a pas été enlevé, nous ne pouvons que raisonner sur un ensemble de signes secondaires de valeur très relative.

Le premier, c'est la présence, dans la lésion, d'un grand nombre de villosités môlaires, ce qui, d'après NOVAK et SEAH, représenterait un critère majeur du diagnostic (la présence de villosités étant considérée comme exceptionnelle dans le chorio-carcinome).

Le second, c'est l'évolution favorable, qui, chez notre malade, n'a cessé de s'affirmer dès après l'intervention thoracique. Cette évolution favorable étant en définitive, pour beaucoup d'auteurs, le seul argument qui permette, à postériori, d'affirmer le diagnostic.

Mais pouvons-nous parler de C.A.D. quand nous ne retrouvons aucune lésion utérine ?

- La lésion peut exister et être intra-murale; paradoxalement, elle ne s'accompagnerait donc pas d'élimination de prolans.

- La lésion peut avoir régressé et disparu après l'exérèse des métastases.

- Le traitement chimiothérapique a pu faire disparaître le noyau chorioadénomateux utérin.

Quoiqu'il en soit, le diagnostic de C.A.D. comme celui de chorio-carcinome, s'il n'est pas exclu, ne peut être affirmé.

EN CONCLUSION

Dans l'impossibilité où nous sommes de définir un diagnostic formel, l'élément dominant de cette discussion, c'est que l'on ne peut pas éliminer l'éventualité d'un chorio-carcinome et la conduite thérapeutique découle nécessairement de cette menace.

DEDUCTION THERAPEUTIQUE, QUELLE ATTITUDE ADOPTER ?

A - APRES LES REVELATIONS DE L'ANATOMOPATHOLOGIE.

1 - ABSTENTION

Fallait-il s'abstenir de tout traitement et attendre en poursuivant la surveillance clinique, biologique et radiologique, que l'évolution se confirmât dans un sens ou dans l'autre ?

C'eût été ignorer la gravité du risque encouru et négliger l'unique chance qu'apporte l'institution d'un traitement précoce pour vaincre une des maladies les plus foudroyantes qui soient.

On sait trop aujourd'hui combien il est dangereux, en matière de maladie trophoblastique, de croire à une lésion bénigne parce qu'aucun signe de malignité irréfutable n'apparaît dans le bilan des investigations, et d'adopter une attitude expectative injustifiée.
Comme nous l'avons déjà dit, du moment qu'il existe un élément fondé de suspicion de malignité, la logique est d'entreprendre un traitement.

C'est d'ailleurs par l'expérience qu'il a acquise dans ce domaine et la connaissance approfondie qu'il a de cette déroutante maladie, que M.BRET a instauré le traitement de la malade, dès que le deuxième compte-rendu anatomopathologique de la rate lui fut parvenu.
Et cette attitude est d'autant plus justifiée que la mort n'est pas, comme nous l'avons vu, l'aboutissement du seul chorio-carcinome, elle est aussi celui de certaines formes de môles malignes et en particulier du C.A.D. intermédiaire entre les deux formes extrêmes et même de môles bénignes métastatiques.

Quelle thérapeutique alors proposer :

- Hystérectomie ?
- Chimiothérapie ?

2 - HYSTERECTOMIE

Devait-on pratiquer une hystérectomie ?

Sans exclure d'une façon définitive l'éventualité de ce geste, nous tenions à ce que l'indication en soit justifiée, car la malade est jeune et en pleine activité génitale.

Or, aucune lésion génitale n'a pu être mise en évidence jusqu'alors, ce qui nous laisse supposer que l'utérus est sain, et l'on sait que cette constatation n'a rien d'exceptionnel, comme nous l'avons vu, et que de nombreux utérus ont été malencontreusement retirés, dans un but thérapeutique, sans qu'on puisse, à l'examen anatomopathologique, retrouver le moindre noyau tumoral.

Enfin et surtout, les moyens chimiothérapeutiques dont on dispose aujourd'hui et qui ont déjà fait leur preuve y compris dans les cas de tumeurs trophoblastiques malignes génitales avec métastases, permettent de traiter l'ensemble des lésions trophoblastiques de nature incertaine en évitant une mutilation qui pourrait être reconnue, à postériori, comme inutile.

C'est donc à ce moyen doublement satisfaisant qu'il nous est apparu logique de nous adresser.

3 - CHIMIOTHERAPIE

Malgré les avantages de la chimiothérapie, pouvions-nous l'entreprendre d'emblée, comme nous l'avons fait, quand on sait à quels dangers elle expose ?

Car, en effet, l'utilisation des antimitotiques n'est pas dépourvue de dangers, et l'on pourrait se demander si le risque pris valait la peine de l'être.

Qu'il nous suffise alors de rappeler que l'indication du traitement a été posée sur deux arguments qui se renforcent mutuellement pour la justifier :

1 - les manifestations cliniques, dont l'originalité et la gravité ne pouvaient pas ne pas suggérer une maladie évolutive susceptible de se manifester encore ailleurs,

2 - l'aspect histologique des lésions faisant apparaître la possibilité d'un processus malin à leur origine.

D'autre part, il n'est plus ni prudent, ni même honnête aujourd'hui, en pareilles circonstances, d'attendre passivement et de "contempler l'évolution pour démontrer à posteriori, par la "preuve de la mort" ou de la "survie" la véritable nature de la maladie" (A.J.BRET).

EN CONCLUSION

1 - On peut discuter de la légitimité du traitement que nous avons institué car notre malade ne présentait apparemment aucun foyer tumoral décelable et avait un taux de prolans en accord avec cette constatation. On pouvait donc croire à la guérison, ou tout au moins, à une rémission et dans ce cas la chimiothérapie instituée était inutile et dangereuse.

2 - A l'opposé, et en faveur de notre conception du traitement, on peut avancer plusieurs arguments :

- sur le plan théorique, on ne peut nier la réalité des embolies tumorales pratiquement constantes et leur multiplicité. Aussi est-on dans l'impossibilité d'affirmer qu'il n'existe pas d'autres foyers métastatiques en voie de développement et non encore visibles.
La chimiothérapie atteignant ces cellules quel que soit leur siège, apparaît extrêmement logique.

- le deuxième élément en faveur de cette méthode, sont les résultats de l'expérience acquise et qui prouve que ces résultats sont d'autant meilleurs que la chimiothérapie a été plus précocément instituée.

- Enfin, la chimiothérapie permet le respect de l'intégrité de l'appareil génital, tant sur la plan anatomique que fonctionnel.

La toxicité des produits ne peut donc en limiter les indications si on soumet les patientes à une surveillance très stricte de la formule sanguine, des fonctions hépatiques et rénales.

B - APRES LA CURE THERAPEUTIQUE.

1 - Y a-t-il GUERISON

Quel que soit le moyen thérapeutique utilisé, le contrôle de son efficacité et l'assurance de la guérison sont fournis par l'abaissement du taux des prolans et son maintien à un niveau normal, c'est à dire inférieur à 100 unités internationales.

Or, dans notre observation, ce critère ne peut être exploité puisque le taux de la prolanurie n'a jamais été pathologique.

Nous ne pouvons donc, hélas pas conclure et c'est ce qui impose la poursuite attentive des examens de surveillance.

2 - NECESSITE DE POURSUIVRE LA SURVEILLANCE.

a) Clinique

qui guette l'apparition des manifestations pathologiques que pourrait entraîner la survenue de métastases ou celle de localisation génitale jusqu'alors ignorée parce que intra-murale.

Et l'on conçoit toute notre inquiétude lorsque la malade a révélé, en septembre, qu'elle souffrait de céphalées s'accompagnant de nausées et de vomissements, de troubles oculaires et de lipothymies.

Nous avons alors fortement craint l'existence de métastases cérébrales que les explorations neurologiques entreprises n'ont heureusement pas démontrées et que l'évolution paraît démentir.

b) Radiologique

pouvant déceler la survenue de métastases pulmonaires dépourvues d'expression clinique.

c) Biologique

guettant l'apparition d'une prolanurie jusqu'alors inexistante, ou l'ascension dangereuse du taux des F.S.H.

d) Gynécologique

en renouvelant les frottis et éventuellement l'hystérographie et le curetage biopsique, à la recherche d'un foyer utérin jusqu'alors intra-mural.

3 - QUEL EST LE PRONOSTIC ?

Il est lié à la nature de la lésion et à l'efficacité de la thérapeutique.

a) S'il s'agit d'un authentique chorio-carcinome

le traitement réalisé, à la lumière des plus récentes publications statistiques rapportées, a les meilleures chances de succès. (1,4,8, 9,13,25,26).

En effet, le chorio-carcinome n'a plus, aujourd'hui, le pronostic fatal qu'on lui connaissait avant l'introduction, dans les moyens thérapeutiques, des agents chimiques.

Depuis les premiers travaux, en 1956, de LI, HERTZ et SPENCER, le nombre de rémissions - guérisons rapportées n'a cessé de croître.

LI et HERTZ, en traitant 63 malades atteintes de chorio-carcinome avec métastases ont pu obtenir 30 rémissions stables, soit 47,5 %.

BAGSHAWE, sur 23 patientes atteintes de chorio-carcinome obtient une survie de 50 % par l'hystérectomie suivie de chimiothérapie et de 92 % avec la chimiothérapie seule.

BREWER, après avoir traité 28 femmes atteintes soit de chorio-carcinome, soit de C.A.D. conclut que la chimiothérapie est supérieure à l'hystérectomie et que l'hystérectomie associée n'améliore pas les résultats de la chimiothérapie.

VECCHIETTI renforce l'opinion de ces auteurs en rapportant la rémission complète de trois cas sur quatre de chorio-carcinomes métastasés; il conclut que l'on doit renoncer à la thérapeutique chirurgicale grâce

aux perfusions loco-régionales d'antimétabolites et cela spécialement chez les femmes jeunes désireuses de grossesse.

ROSS, GOLDSTEIN, HERTZ, LIPSETT, ODELL (26) rapportent les résultats obtenus dans le traitement de 50 cas de maladie trophoblastique métastatique (chorio-carcinome, C.A.D., môle hydatiforme) par la séquence Méthotrexate-Actinomycine D.

Ils remarquent que :

- les résultats sont nettement meilleurs avec l'utilisation successive des deux produits qu'avec le Méthotrexate seul (74 % de rémission au lieu de 47 %).

- le taux de rémission a été indépendant de l'ordre dans lequel les produits ont été utilisés.

- les meilleurs résultats ont été obtenus chez les malades dont le taux de prolans était inférieur à 1 million d'U.S. et chez celles dont la maladie semblait évoluer depuis moins de quatre mois.

- le type histologique de la maladie semble ne pas avoir eu d'influence sur les résultats.

Le protocole du traitement est généralement identique à celui que nous avons suivi :

1 - METHOTREXATE

à raison de 25 mg par jour en cures brèves de 5 jours, répétées à intervalles de 5 à 10 jours, en tenant compte de la formule sanguine (risque d'anémie et de leucopénie).

2 - ACTINOMYCINE D.

à raison de 500 mg I.V. par jour en cures de 5 jours dans l'intervalle des cures de Méthotrexate.

L'ensemble de ces travaux et de nombreux autres qui se sont accumulés ces dernières années, en particulier en France, amène donc à donner une place essentielle aux antimétabolites dans le traitement du chorio-carcinome, et permet d'espérer le succès dans la lutte contre cette terrible maladie.

b) S'il s'agit d'une lésion trophoblastique bénigne.

Le pronostic, par définition, est meilleur, mais l'on sait à quels dangers certaines localisations métastatiques peuvent exposer. C'est la raison pour laquelle la tendance est actuellement au traitement de ces lésions par les agents chimiothérapiques et nous pouvons conclure, avec M.BRET, en établissant les indications thérapeutiques de la façon suivante :

1) En se faisant une règle absolue de faire un examen histologique de routine de toute môle expulsée, tout aspect suspect bourgeonnant et anaplasique du trophoblaste doit entraîner un véritable traitement préventif du chorio-carcinome par l'administration de méthotrexate.

2) Lorsque l'évolution maligne se confirme par la recrudescence de l'élimination de prolans, il nous semble logique de considérer différemment le cas des femmes jeunes nulli ou primipares et celui des multipares jeunes ou des femmes près de la ménopause.

- dans le premier cas, on aura recours au traitement médical en commençant par le Méthotrexate et en associant à la demande les autres antimétabolites ou anticancéreux. En dernier recours, hystérectomie totale sans conservation des annexes, suivie de chimiothérapie.

- chez les femmes plus âgées et chez les multigestes, il semble que la prudence commande de rester chirurgical en associant la médication anticancéreuse.

En ce qui concerne notre malade, le traitement qu'elle a suivi, s'il nous laisse espérer la guérison, ne met pas totalement à l'abri d'une évolution chorio-épithéliomateuse encore possible et c'est la raison pour laquelle la surveillance doit être strictement poursuivie afin de déceler le moindre signe d'alarme et de pouvoir agir aussitôt, de la façon la plus efficace qui soit.

ADDITIF

Au moment où nous écrivions ces lignes, un nouvel "épisode" est survenu dans l'histoire de la malade. Il fut l'objet d'une profonde angoisse et d'un problème fort délicat à résoudre.

Nous rapportons cet "épisode" en additif, car il nous paraît ajouter encore un élément à l'originalité de cette observation.

En effet, alors que, comme nous l'avons vu, l'ensemble des examens de surveillance était jusque là satisfaisant, au début du mois de décembre, une série de frottis revint "classe V", suivie de plusieurs autres également classe V ou classe IV.

Un dosage des prolans aussitôt demandé révéla un taux à 12.500 Unités Hinglais par litre (Lab.Hinglais - Paris).

Les résultats de ces différents examens : frottis, dosage des prolans, posaient alors un sérieux dilemme :

- révélaient-ils le chorio-carcinome obstinément guetté et tant redouté ?
- étaient-ils le reflet d'une grossesse débutante ?

Les biologistes affirmaient le chorio-carcinome et l'un d'eux insistait pour que l'hystérectomie fût pratiquée de toute urgence.

Après avoir examiné la malade, M.BRET pensait autrement et défendait le diagnostic de grossesse :

- dernières règles le 16 octobre,
- aspect gravide de l'utérus, au T.V.

L'hystérectomie ne fut donc pas décidée et heureusement car :

- l'examen des frottis effectués le 9 décembre, conclut : "il s'agit là d'éléments desquamés des membranes péri-ovulaires".
- Le dosage des stéroïdes urinaires conclut à l'élimination normale pour une grossesse de un mois et demi environ :
  - . du prégnandiol : 12 mg/24 h
  - . des oestrogènes :
    - oestriol : 420 gammas/24 h
    - oestrone-oestradiol : 160 gammas/24 h
    - folliculine : 450 gammas/24 h.

Depuis, les frottis reviennent "classe II",
l'examen de l'utérus correspond à celui d'un utérus gravide de 2 mois environ.

Ainsi, la grossesse se poursuit normalement, mais la malade reste sous surveillance et son état est actuellement très satisfaisant.

CONCLUSIONS

Originale par son allure clinique et les manifestations hémorragiques auxquelles elle a donné lieu, cette observation l'est aussi par l'ensemble des paradoxes qu'elle présente :

- absence de lésion génitale décelable alors qu'il existe des localisations à distance (rate, poumon).

- aspect histologique contradictoire des lésions pulmonaires (aspect bénin) et spléniques (aspect malin).

- absence de prolanurie décelable et cela dès les premiers dosages après l'exérèse pulmonaire.

Les problèmes qui en découlent sont d'ordre étiologique, diagnostique et thérapeutique.

1 - Etiologique

Les lésions trophoblastiques extra-génitales, chez la femme en période d'activité génitale sont-elles effectivement primitives ou ne le sont-elles qu'en apparence ?

Nous avons répondu par le deuxième terme de cette alternative et avons rappelé l'importance, dans l'étiologie de ces lésions :

a) de l'antécédent génital (accouchement, avortement)

b) de la dégénérescence molaire (manifeste ou cachée) du placenta.

De ce postulat, résulte la règle énoncée par M.BRET : "il est impératif d'envoyer à l'histologiste tout placenta provenant d'avortements volontaires ou spontanés, d'accouchements à terme précédés de môle surtout après l'âge de 45 ans."

Et, la dégénérescence molaire reconnue, le problème sera de surveiller une éventuelle évolution maligne. Pour ce faire, les examens biologiques sont essentiels, appuyés, au moindre doute, de l'ensemble des examens gynécologiques dont nous avons montré l'intérêt.

L'examen histologique de la môle, sur lequel on avait cru, avec HERTIG, SHELDON et MANSELL pouvoir établir un pronostic est malheureusement insuffisant : l'évolution réelle est souvent en défaut avec les prévisions établies à partir de l'examen histologique de la môle.

Notre observation serait, s'il en était besoin, un exemple flagrant de cette défaillance puisque, pour une même maladie ayant entraîné des manifestations hémorragiques identiques en deux endroits différents de l'organisme, les compte-rendus anatomopathologiques sont diamétralement opposés. De là, l'insoluble problème diagnostique.

2 - Diagnostique.

Ce problème,nous venons de le voir, est essentiellement dû à l'indétermination de l'examen anatomopathologique sur lequel repose si souvent le diagnostic de la lésion. Il se complique encore du fait de l'absence de critère biologique, le taux de prolans restant très bas et identique à lui-même à chacun des dosages.

Or, si l'on considère généralement la disparition des prolans comme un élément de bon pronostic, on sait aussi qu'il existe des chorio-carcinomes sans prolanurie.

Comment, alors, trancher le débat chez notre malade ?
C'est le problème de l'attitude thérapeutique qui est posé.

3 - Thérapeutique

Parce que nous avions un élément de suspicion de chorio-carcinome, nous avons décidé d'entreprendre le traitement chimiothérapique.

Cette attitude nous est apparue d'autant plus logique que :

- l'intégrité de l'utérus paraît totale.
- la malade est jeune et il serait impardonnable, aujourd'hui de lui faire subir une amputation utérine sans en avoir assuré l'indication.

- la maladie trophoblastique, qu'elle soit maligne ou bénigne, est extrêmement métastasiante. Or, quand deux foyers métastatiques se sont manifestés d'une manière aussi dramatique, il est à craindre fortement, qu'un nouveau foyer ne finisse pas emporter la malade.

S'agit-il de chorio-carcinome, s'agit-il de môle maligne ou C.A.D., nous n'avons pu répondre à cette question, mais nous avons tout à craindre et la thérapeutique chimique, dans tous les cas, est l'arme qui, actuellement, se présente comme la meilleure qui soit.

Et malheureusement, encore une fois, comme souvent en matière de maladie trophoblastique, le véritable diagnostic risque d'être à jamais indéterminé. Mais si le reproche en est fait à l'utilisation prématurée de la chimiothérapie, ce reproche demeure bien mince à côté de celui qu'on aurait pu nous adresser si, pour préciser par l'épreuve de la survie ou de la mort la varitable nature de la maladie nous avions adopté une attitude expectative qui eût peut-être conduit notre malade à une issue fatale.

BIBLIOGRAPHIE

1 - BRET A.J.

Môle suspecte, chorio-épithéliome ? et Méthotrexate.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. France. 1963, 15, n° 5, 595-605.

2 - BRET A.J.

Chorio-épithéliome.
Sem. Hôp. Paris. 14 mai 1964, 40, 1441-1461.

3 - BRET A.J. et GREPINET J.

Chorio-épithéliome utérin.
Europa Medica, 1966, n° 3, 112-125.

4 - BRET A.J., LEGROS R., COIFFARD P., BRODI L., De BRUX J., DUPERRAT B., DEMAY C.

Môle hydatiforme et chorio-épithéliome.
Rev.franç. Gyn. Obst. 1962, 57, n° 5, 311-414.

5 - BRET A.J. et GREPINET J.

Maladies du chorion.
Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Obst. 1967, 5070 C1o.

6 - BRUNIQUEL G.

Maladie trophoblastique d'allure maligne post-molaire; traitement conservateur utérin par perfusions hypogastriques de Méthotrexate chez une femme de 20 ans.
Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franç., 1966, 18, n°2.

7 - CANLAS B.D.

Benign lesions of aberrant trophoblasts in the lung.
Obstet. and Gynec. 1962, 20, n° 5, 602-607.

8 - CONSTANTINO P., BEWITEZ I., ESTRELLA F.

Amethopterin in the treatment of trophoblastic tumours.
Amer.J.Obstet.Gynec. 1961, 82, n° 3, 641-645.

9 - DINH-VAN-TUNG et CAO-XUAN-AN

Traitement complémentaire du chorio-épithéliome et de la môle invasive par le Méthotrexate.
Gynéc. et Obstét. 1964, 63, n° 3, 387-396.

10 - EVERSON et COLE

Spontaneous Regression of cancer.
pp. 221 à 317.

11 - FAHRNER R.J., Mac QUEENEY A.J., MOSELY J.M., PETERSEN R.W.

Trophoblastic pulmonary thrombosis with cor pulmonale.
J.A.M.A., 1959, 170, n° 16, 1898-1901.

12 - FLAMET J., TABBARA W., MALINAS Y.

Etude critique d'une collection de "proliférations trophoblastiques" graves à la lumière des acquisitions histologiques récentes.
Rev. franç. Gyn. Obstét., 1959, 7-8, 529-548.

13 - HAMMOND C.B., HERTZ R. et Coll.

Chimiotherapy of trophoblastic tumours.
Amer. J. Obstét. Gynec. 1967, 98, 85-91.

14 - HERTIG A.T., MANSELL H.

Tumors of the female sex organs.
Armed forces institute of pathology 1956, Washington.

15 - HINGLAIS H. et HINGLAIS M.

Preuves biologiques de la tendance métastatique d'emblée des môles hydatiformes banales.
Sem. Hôp. Paris, 30 janvier 1953.

16 - LANVIN M., CERBONNET G., HUGUIER J., JAMAIN B., LOISEAU A.N., ORCEL I., SUREAU C.

Table ronde sur les chorio-épithéliomes.
Cahiers du Collège de Médecine, 1966, 7, 116-134.

17 - LE BRIGAND H., GRANJON A. et Coll.

A propos de 5 cas de chorio-épithéliomes pulmonaires.
J. franç. Méd. Chir. Thor. 1959, 13, n° 5, 511-546.

18 - LE BRIGAND H. et MERLIER M.

Les paradoxes des chorio-épithéliomes pulmonaires.
Mém. Acad. Chir. 1960, 86, 6-7, 190-197.

19 - MACCHIONI B. et MEDURI B.

La cito-cariologia vaginale nella mola vascicolare e nel corionepitelioma.
Min. Gin. nov. 1964, 16, 927-932.

20 - MUNFORD R.S. et HASKINS A.L.

Utérine choriocarcinoma treated with operation and amethopterin.
Amer. J. Obstet. Gynec., sept. 1961, 82, n° 3, 646-650.

21 - NIEMINEN et JARVINEN

Annales chirurgical & gynaecologial Fennial, 1965, 54, 307.

22 - PAPIERNIK-BERKHALLER

Contribution à l'étude de la défense immunitaire de l'organisme contre les tumeurs du trophoblaste.
Thèse Paris, 1966.

23 - PIGEAUD H. et CHARVET F.

Observation de môle hydatiforme suivie 2 ans plus tard de l'évolution d'un chorio-épithéliome rapidement mortel.
J. Méd. Lyon, 5 déc., 1961, 1767-1777.

24 - PIGEAUD H., NEUMANN E., POMMATEAU E., PELLISSIER B., BOHE J.

Effet du méthotrexate dans les suites d'opération de chorio-épithéliome pulmonaire.
Bull. Déf. Soc. Gynéc. Obstét. franç., 1965, 17, 5, 458.

25 - RIVIERE M., CHASTRUSSE L., PAILLER J.L.

Môle hydatiforme et chorio-épithéliome.
Gynéc. et Obstét. 1966, 65, n° 3, 283-304.

26 - ROSS G.T., GOLDSTEIN D.P., HERTZ R., LIPSETT M.B., ODELL U.V.

Sequantial use of Methotrexate and Actinomycin D in the treatment of Metastatic Choriocarcinoma and related trophoblastic disease in women.
Amer. J. Obstet. Gynec., sept. 1965, 93, n°2, 223-229.

27 - ROUSSY - OBERLING

Traité d'anatomie pathologique.
Masson Ed. Paris.

28 - SMALBRAAK J.

Trophoblastic Growths : a clinical, hormonal and histopathologic study of hydatiforme môle and chorio-epithelioma.
Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1957.

29 - SPIEGEL J.A.

Endoarterial choriocarcinome of the lung. Report of a case and review of the literature.
Obstét. and Gynec., nov. 1964, 24, n° 5, 740-748.

30 - THIELE R.A. et ALVAREZ R.

Metastasining benign trophoblastic tumors.
Amer. J. Obstet. Gyn., 1962, 84, n° 11, 1395-1406.

31 - THOYER-ROZAT J., SENEZE J., FRANCHEL F., MILHIET H., HARDY J.

Chorio-épithéliome pulmonaire unique apparemment primitif.
Gynéc. Obstét. 1965, 64, n° 5.

32 - TOULOUSE R. et TOUSSAINT Cl.

A propos d'un cas de chorioadénome.
Revue Franç. gynéc. Obstét., avr.1964, n° 4.

33 - TOW S.H., PARK W., COPE E., ROBINSON A.W., BAGSHAWE K.D.

Symposium on Chorion carcinoma, June 1966.
Proceedings of the Royal Society of Med. Mar. 1967, 60, n° 3, 235-242.

34 - TROISIER S. et FARGE C.

A propos d'un chorio-épithéliome à priori primitif, très atypique dans son évolution et ses critères biologiques.
La Presse Médicale, 21 nov.1962.

35 - TUNEYUKI MORITA

Mechanical effect on the migration of trophoblast into the maternal circulation.
Fukushima J. méd. Science, 1965, 12, n° 3-4, 103-107.

36 - VARANGOT J., GRANJON A., YANOTTI S.

Deux cas de chorioépithéliomes pulmonaires traités avec succès par intervention chirurgicale.
Presse Méd. 25 mars 1959.

agemp

EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18 - 93
535 : 18 — 62